

**Das Schicksal der Trichinellen in den  
ersten Monaten nach der Einkapselung  
bei einmal infizierten Mäusen.**

Jacob Kerem

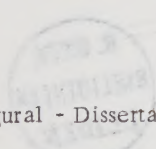
1962



Aus dem Institut für Zoonosenforschung an der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt/Main  
Direktor : Professor Dr. G. Schoop

---

DAS SCHICKSAL DER TRICHINELLEN IN DEN ERSTEN MONATEN  
NACH DER EINKAPSELUNG BEI EINMAL INFIZIERTEN MÄUSEN.



Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
in der gesamten Medizin  
Der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
zu Frankfurt/Main

vorgelegt von  
Jacob Kerem  
Frankfurt/Main  
1962

Dekan : Prof. Dr. W. Krücke  
Referent : Prof. Dr. G. Schoop  
Koreferent : Privatdozent Dr. P. Christ  
Tag der mündlichen Prüfung : 28.12.1962



MEINEN ELTERN

in Dankbarkeit gewidmet

## INHALTSÜBERSICHT

|                                              | Seite |
|----------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung                                | 5     |
| II. <i>Trichinella spiralis</i>              | 6     |
| a) Entdeckung und Geschichte                 | 6     |
| b) Biologie : 1. Systematik                  | 7     |
| 2. Morphologie                               | 7     |
| 3. Entwicklung                               | 8     |
| III. Trichinellose                           | 11    |
| a) Überträger - Epidemiologie                | 11    |
| b) Verbreitung                               | 14    |
| c) Prophylaxe und Bekämpfung                 | 17    |
| d) Klinisches Bild und Pathogenese           | 19    |
| e) Therapie                                  | 24    |
| f) Nachweis                                  | 25    |
| IV. Immunität                                | 26    |
| a) Natürliche Immunität                      | 26    |
| b) Erworbene Immunität                       | 27    |
| V. Eigene Versuche                           | 29    |
| a) Einleitung                                | 29    |
| b) Material und Methode                      | 30    |
| c) Ausführung                                | 31    |
| d) Auswertung und Besprechung der Ergebnisse | 38    |
| e) Zusammenfassung                           | 44    |
| VI. Literaturverzeichnis                     | 45    |
| VII. Lebenslauf                              | 52    |

## I. EINLEITUNG

Immunbiologische Vorgänge eines Wirtsorganismus gegen das Eindringen oder den bereits angesiedelten Parasiten sind nur zum Teil und recht mangelhaft aufgeklärt. So blieb u.a. die Frage bis jetzt unbeantwortet, ob der Muskelparasit *Trichinella spiralis* nach seiner Invasion im Gewebe nach Masseninfektionen in seiner Zahl durch Abwehrmechanismen des Wirtes wesentlich vermindert wird.

Mir wurde deshalb von Herrn Prof. Dr. G. Schoop die Aufgabe gestellt, wie viele Trichinen bei experimentell erstinfizierten Mäusen in bestimmten Zeitabständen vom Wirtsorganismus eliminiert werden.

Für die freundliche Überlassung des Themas, für Anregungen und Hinweise möchte ich Herrn Prof. Dr. G. Schoop herzlich danken. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. J. Lamina für seine wertvolle Hilfe in Rat und Tat bei Durchführung der Versuche.

## II. TRICHINELLA SPIRALIS

### a) Entdeckung und Geschichte :

Im Jahre 1822 fand Tiedemann in der Muskulatur einer menschlichen Leiche kleine, punktförmige Kalkkonkremente, deren Herkunft und Bedeutung er nicht deuten konnte. Hilton (1832) beobachtete ebenfalls bei einer Sektion in der Brustmuskulatur viele kleine, ovale Körperchen.

Den Wurm selbst entdeckten 1855 Paget, Farre und Owen; die in der Muskulatur gefundenen punktförmigen Körperchen, erwiesen sich nämlich unter dem Mikroskop als Kapseln, die in ihrem Innern einen Parasiten bargen. Owen nahm an, daß der Wurm zu der niedrigsten Tierstufe gehöre und wegen der aufgerollten Form gab er ihm den Namen Trichinella spiralis.

Erst 1844 sprachen v. Siebold und Dujardin die Meinung aus, daß die Kapsel den "unentwickelten Jugendzustand" eines Nematoden beherberge. Nachdem Leidy (1846) Trichinenkapseln im Schweinefleisch gefunden hatte, schloß Leuckart daraus, daß die Infektion wohl durch den Genuß des besiedelten Fleisches erfolge. Den Entwicklungsverlauf im Tierversuch studierte Herbst (1850), dem es auch als erstem gelungen ist, in der Muskulatur eines Hundes durch Fütterung erzeugte Muskeltrichinen nachzuweisen. Er behauptete allerdings, aus Muskeltrichinen entstünden Filarien, aus deren Eiern erst wieder trichinenartige Nematoden.

Die große Wendung in der Forschung der Trichinellose brachte der Pathologe Albrecht v. Zenger als er im Jahre 1860 zum ersten Mal, Darm- und Muskeltrichinellen in ein und dem selben menschlichen Wirt nachgewiesen hat. Er zeigte, daß die Infektionsquelle für den Menschen das Schwein ist und erkannte die Rolle des Parasiten als Krankheitserreger, der, u. U. zum Tode führen kann.

Der Entwicklungszyklus der Trichine wurde von Leuckart und Virchow (1866) weiter untersucht. Sie bewiesen durch Fütterungsexperimente an Tieren, daß die Trichinen im neuen Wirt ihre Kapsel verlassen, innerhalb von drei Tagen auf das Doppelte ihrer Größe anwachsen, und daß am 4. Tage bereits die Entwicklung der Eier beginnt. Schon kurze Zeit

darauf konnten sie wieder Muskeltrichinen bei ihren Versuchstieren nachweisen. Weiterhin bewiesen sie den Übergang von der Muskeltrichine zur Darmtrichine und deren geschlechtliche Fortpflanzung.

Die letzte Klarheit in der Kenntnis des Entwicklungszyklus der Trichine brachten Stäubli (1905), Herrick und Janeway (1909). Es gelang ihnen zu beweisen, daß die Jungtrichinellen aus dem Darm in das Blut gelangen und von dort aktiv in die Muskelfasern eindringen. Erst dadurch wurde man sich über die Art der Trichinoseinfektion klar.

## b) Biologie :

### 1. Systematik :

Die systematische Stellung der *Trichinella spiralis* liegt wie folgt fest :

| <u>Stamm</u> | <u>Superfamilie</u> | <u>Familie</u> | <u>Art</u>              |
|--------------|---------------------|----------------|-------------------------|
| Nematoda     | Strongyloidea       | Trichinellidae | Trichinella<br>spiralis |

wobei die *Trichinella spiralis* der alleinige Vertreter der Familie Trichinellidae (Ward, 1907) ist.

### 2. Morphologie :

Die Trichinen sind, wie schon erwähnt, kleine Nematoden, mit nach hinten zu kaum merklich an Dicke zunehmendem Körper, an welchem sich beim Männchen zwei lappenartige Anhänge befinden. Die im Darm lebenden Würmer ("Darmtrichinen") kann man mit bloßem Auge kaum erkennen. Die Männchen werden etwa 1,2 - 2,2 mm lang, im hinteren Körperteil etwa 0,03 - 0,06 mm breit. Die Weibchen erreichen eine Länge von 3 - 4,8 mm und eine Breite von 0,06 - 0,072 mm. Die durchschnittliche Größe von *Trichinella*, insbesondere der Weibchen, wechselt beträchtlich je nach Art des Wirtes und erreicht z.B. in der Katze 1,77, im Kaninchen 2,52, in der Ratte 2,7, beim Meerschweinchen 3,19, beim Hund 2,15, beim Schaf 3,23 - 3,42 mm (Matoff, 1953).

Die Haut ist chitinös, farblos, elastisch und die Körperfläche ist leicht geringelt. Der Mund liegt an der Spitze des Kopfendes. Von dort führt der Oesophagus, ein langes cuticulares Rohr, zum Magendarmkanal. Ab-

gesehen von einem kurzen muskulösen Vorderteil, ist die Dorsalseite des Oesophagus vom sogenannten Zellkörper umkleidet. Über das Wesen und die Funktion des "Zellkörpers" gehen die Meinungen auseinander. Während C h i t w o o d (1913) an einen stark entwickelten Fortsatz des Darmes glaubt, betrachtet L e h m e n s i c k (1956) den Zellkörper als einen Strang von einzelligen Drüsen, die beim Einbohren der Jungtrichinen in die Muskulatur mitwirken. Andere schreiben ihm die Funktion von Verdauungsdrüsen zu.

An den Oesophagus schließt sich der birnenförmige Magen an, der ungefähr auf der Grenze zwischen Vorder- und Hinterleib liegt und sich ohne besonderen Übergang in den dünnwandigen Mitteldarm fortsetzt. Der Enddarm besteht aus einem muskulösen, von einer Cuticula ausgekleideten Rohr. Der After liegt endständig.

Die Trichinen sind getrenntgeschlechtlich, die Weibchen sind vivipar. Während beim Männchen sich der Darmkanal vor dem letzten Drittel verengt, läuft derselbe beim Weibchen in einfacher Schlingelung zum Körperende. Die Vulva liegt in der Mitte der vorderen Körperhälfte, wo auch der Austritt der Larven erfolgt. Es ist nur ein Ovar vorhanden, in der Hinterhälfte des Körpers gelegen. Das Männchen hat weder Bursa noch Spicula.

### 3.    E n t w i c k l u n g :

Gelangen Trichinenlarven, durch Genuß von trichinösem, ungaretem Fleisch in den Magen, so löst der Magensaft die Kapsel (auch die verkalkte) auf und befreit die Trichine von ihrer Umhüllung.

Durch Verdauungsversuche in Vitro (W e n d e r o t h , 1948) mit trichinösem Fleisch ist die Bedeutung des Säuregehaltes des Magensaftes für die zum Befall des Wirtes erforderliche Befreiung der Trichine aus ihrer Kapsel festgestellt worden. Bei zu geringem Säuregehalt gelangt die Trichine mit unverdauter Kapsel bis in den Darm. Im Duodenalsaft wird nur ein sehr geringer Prozentsatz von ihrer Umhüllung befreit. Die Verdauungstätigkeit des Magensaftes und die dadurch ausgelösten mechanischen Momente üben einen derartigen Reiz auf die Trichine aus, so daß sie durch eigene Bewegung mithilft, sich aus der Kapsel zu befreien.

Nach Auflösung der Kapsel im Magen setzt sich der größte Teil der Würmer ("Darmtrichinen") bereits im ersten Viertel des Dünndarms fest. Mit fortschreitender Entfernung vom Magen vermindert sich die Zahl der Trichinen. Im Dickdarm sind sie kaum noch zu finden.

Schon in den ersten Stunden arbeiten sich die Trichinen in die Mucosa ein und dringen bis zur Muscularis vor, indem sie mit bohrenden Bewegungen ihres Vorderendes und mit Hilfe von Enzymen das Dünndarmepithel abheben.

Etwa 10 - 14 Stunden nach der Invasion findet man kaum noch Trichinen im Darmlumen, sondern vorwiegend im Darmgewebe, unter dem Epithel und in den Dünndarmzotten. Nach 20 - 24 Stunden kehren sie, bereits geschlechtsreif und nach erfolgter Häutung, ins Darmlumen zurück um bald wieder in die Mucosa einzudringen. Dabei können sie schwere Zerstörungen an den Zotten der Darmwand herbeiführen. (Während der gesamten Entwicklung im Darm sollen sie vier Häutungen durchmachen).

Schon etwa 40 Stunden nach der Invasion erfolgt die Kopulation, die im Darmlumen im Bereich der Mucosa stattfindet. Die Männchen sterben bald ab, während die Weibchen in die Darmwand bis zu den Lymphsinus eindringen, wo sie, 4 - 6 Tage nach der Befruchtung, ihre ersten Jungen ablegen ("Jungrichine"). Ihre Durchschnittszahl im Uterus ist in den einzelnen Wirtstieren verschieden. Bei Katzen wurden 23, bei Kaninchen 34, bei Ratten 63 und bei Meerschweinchen 105 Embryonen im Uterus einer graviden Darmtrichine gezählt. Die Larven werden in Schüben abgesetzt; von einem Weibchen insgesamt etwa 1000 (S t ä u b l i , 1909) bis 2000 (L e u c k a r t , 1869).

Die Jungtrichinellen sind etwa 100  $\mu$  lang und 6  $\mu$  breit, ihr äußerstes vorderes Ende wird von einer chitinartigen Kuppe gebildet, die der Larve Festigkeit zum Durchwandern der Gefäßwände verleiht. Die jungen Würmer erhalten durch zahlreiche im Körper befindliche Körner ein granuliertes Aussehn. Der Körnerstrang ist am Ende des ersten Viertels ihres Körpers bandartig unterbrochen. Aus diesem Körnerkomplex erfolgt das weitere Wachstum; Magen, Darm und Genitalien gehen ebenfalls aus ihm hervor.

Die am Lymphsinus abgesetzten Jungrichinellen gelangen mit dem Lymphstrom passiv durch den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf. Dank ihrer geringen Größe, können sie die Lungenkapillaren passieren und gelangen so in die periphere (arterielle) Blutbahn, wo sie vom 6. bis zum 24. Tag post infectionem anzutreffen sind. Die Bewegung der Larven in der Blutbahn ist passiv. Etwa ab 6. Tage, am häufigsten am 12. - 15. Tage p.i. verlassen die Larven den Blutstrom und wandern aktiv in die quergestreifte Muskulatur ein ("Myotaxis"). Bevorzugt befallen werden die mit größter Aktivität und stärkster Kapillardichte arbeitenden Muskelpartien, wie z.B. Zwerchfell-, Intercostal-, Augen-, Kehlkopf- und Zungenmuskula-

tur. Der bevorzugte Befall dieser Muskulatur erklärt sich daraus, daß durch die starke Beanspruchung ein erhöhter Sauerstoffverbrauch zustande kommt, und hiermit ist verbunden die stärkere Durchblutung, wodurch mehr Larven Gelegenheit gegeben ist, sich anzusiedeln.

Die glatte Muskulatur, die ja ebenfalls reich mit Blut versorgt wird, eignet sich nicht zur Ansiedlung der Trichinen, da hier das für sie notwendige Sarkolemm fehlt. Im Herzen findet man den Parasiten sehr selten (B u g g e, 1941). Der Grund hierfür soll die reiche Verzweigung der Herzmuskelfasern und das dünne Sarkolemm sein. Die Larven werden nach mißglücklichem Ansiedlungsversuch weitergeschwemmt.

Die Larven benötigen für den Weg in die Muskulatur etwa 2 - 3 Tage. Hier haben die Trichinen ein "vorläufiges Endstadium" ihrer Entwicklung erreicht. Während in den ersten Tagen nach der Geburt das Wachstum der Trichinellenlarven langsam verläuft, wird es nach der Ankunft in den Muskelfasern beschleunigt und am 25. Tag p.i. bis zum Wirtswechsel eingestellt (R i c h e l s, 1955). In ihrem Sitz in den Muskelfasern rollen sie sich auf und verursachen eine Degeneration der kontraktilen Substanz. Die Faser verliert ihre Querstreifung und wird hyalin. Nach 1 - 2 Tagen wird die Muskeltrichine von basophil-körnigem, zerfallenem Muskelinhalt umgeben. Die körnige Degeneration endet, mit Ausnahme des von der Trichine eingenommenen Raumes in einer fast vollständigen Resorption des Sarkolemmschlauchinhaltes.

Vom Perimysium aus scheidet sich nun als Reaktionsprodukt des Wirtes um die noch bewegliche Trichine ein hyalines Rohr ab, das sich bei Aufrollen des zur Ruhe gelangenden Parasiten bauchig ausbuchtet (P i e k a r s k i). Die beiden Enden des Rohres, dessen Ausgänge noch offen sind, werden durch Bindegewebe abgeschlossen. Diese Bindegewebskapsel beginnt sich am 19. - 20. Tag p.i. zu gestalten und gewinnt dabei allmählich an Dicke. In und um die Kapsel formt sich ein Kapillarnetz, das eine reichliche Blutversorgung garantiert. Es entsteht, je nach Wirtstier eine runde bzw. ovale Trichinenkapsel, die gelegentlich auch zwei und mehr Trichinen beherbergen kann.

Die Ausbildung der Kapsel ist in etwa 5 - 6 Wochen (jedoch frühestens ab der 4. Woche) post invasionem vollendet. Sie mißt ca. 0,4 : 0,25 mm. Nach einiger Zeit kommt es bei manchen Wirtstieren bzw. beim Menschen, zur Fettablagerung an den Kapselpolen. Die V e r k a l k u n g der Kapsel setzt frühestens 5 Monate p.i. ein, wird aber erst nach Monaten vollendet. (Beim Schwein z.B. nach 9 - 12 Monaten). Der Calcificationsprozeß

wird verursacht durch eine Störung in der Blutversorgung am inneren Teil der dicken Kapsel. Es kommt als Folge zur Herabsetzung des Metabolismus und zur Ablagerung von Calciumsalzen (B e r e z a n t s e v, 1961).

Trotz der Verkalkung der Kapsel ist die Trichine in ihrer Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigt. S t o n e r und H a n k e s (1955) konnten nachweisen, daß enzystierte Larven noch nach 180 Tagen eine Aufnahme von  $C^{14}$  aus dem Gewebe der Wirtsmaus zeigten, was beweist, daß ein aktiver Metabolismus vorhanden ist. Beim Menschen wurden infektionsfähige Trichinen noch nach 30 Jahren, beim Schwein bis nach 11 Jahren gefunden. Die verkalkten Teile werden dann im Laufe der Jahre allmählich resorbiert an ihre Stelle tritt eine bindegewebige Narbe. In nicht adäquaten Wirten, z.B. in Wiederkäuern kommt es vielfach bald zum Absterben der Larven, wonach schließlich auch die Kapsel eine regressive Veränderung aufweist.

Eine Weiterentwicklung der Muskeltrichine kann nur im neuen Wirt stattfinden. Das Mindestalter hierfür beträgt 16 - 18 Tage. Die Behauptung (M a t o f f, 1961), daß sich auch mit Darmtrichinellen eine Muskeltrichinose erzeugen läßt, sucht noch die Bestätigung. Nach noch nicht veröffentlichten Untersuchungen in hiesigem Institut, sind Trichinen bei Ratten erst am 23. Tage wieder infektiös.

### III. TRICHINELLOSE

#### a) Überträger - Epidemiologie :

Ursprünglich wurde als Trichinenwirt die Ratte und als Überträger das Schwein angenommen. Der Kreislauf gestaltete sich also folgendermaßen: Ratte - Schwein - Ratte - Schwein; die Ratte war demnach der spezifische Wirt (L e u c k a r t, 1866). Tatsächlich ließen sich dort, wo häufiger trichinöse Schweine ermittelt wurden, oft auch trichinenbefallene Ratten nachweisen. Bereits S t ä u b l i (1909) wies jedoch darauf hin, daß die Ratten wesentlich empfindlicher gegenüber einem Trichinenbefall als Schweine sind, und bei stärkerer Invasion unter Umständen v o r Ausbildung der Muskeltrichinen zugrunde gehen (also etwa vor dem 12. Tag p.i.). Zu dieser Zeit ist der Kadaver der Ratte noch nicht infektiös (L e h m e n s i c k, S e n a d i s a y a, 1942). Die Infektionskette

wäre also unterbrochen. Z e n k e r sah dagegen mehr im Schwein den eigentlichen Trichinenträger. M a t o f f , 1946, 61, 62, behauptet bewiesen zu haben, daß Ratten zu jeder Zeit, also auch dann wenn sich ihre Trichinelleninvasion nur auf die Darmpassage beschränkt, eine Muskeltrichinose vermitteln können.

Die Bestimmungen des Fleischbeschaugesetzes stellen jedes mit Trichinen behaftet befundene Schwein sofort unter Polizeiaufsicht; entweder wird der ganze Tierkörper unschädlich beseitigt oder so behandelt, daß die Trichinellen abgetötet werden. Damit haben die Ratten keine Gelegenheit mehr, sich mit Schweinefleisch zu infizieren. Tatsächlich ist der Trichinenbefall der Ratten in Deutschland praktisch verschwunden.

Der Trichinenbefall der Schweine müßte also mit der allgemeinen Einführung der Trichinenschau (1878 in Preußen) zurückgehen, ja sogar ganz verschwinden, wenn die Ansicht, das Schwein erhalte seine Trichinelleninvasion durch den Verzehr von Ratten, richtig wäre. Nun ging tatsächlich die Trichinose der Schweine gegenüber der Anfangszeit der Trichinenschau erheblich (von 0,048 % im Jahre 1878 auf 0,0043 % im Jahre 1913 in Preußen und auf 0,0007 % 1936 in ganz Deutschland) zurück, blieb aber später ziemlich konstant. So entstand erneut Zweifel an der Richtigkeit des Trichinenkreislaufes Schwein-Ratte-Schwein. Fälle von Trichinose nach dem Genuß von Bärenschinken und Dachsfleisch haben die Aufmerksamkeit auf die Fleischfresser in ihrer Rolle als Trichinenträger gelenkt.

S c h o o p und S c h a d e konnten schließlich (1939) den Zusammenhang zwischen Schweinetrichinose und der Verfütterung von Fuchs und Dachskernen nachweisen. Von 13 Fällen mit Trichinenbefall beim Hauschwein konnte allein 12 mal ein Zusammenhang mit Fuchs- und Dachstrichinose erbracht werden. Nach S c h o o p soll der Trichinenkreislauf wie folgt aussehen: Fuchs-Fuchs-Fuchs, Fuchs-Wildschwein-Fuchs, Fuchs-Schwein-Fuchs, Fuchs-Ratte-Fuchs (s. auch S c h o o p und L a m i n a , 1962). Diese Feststellung ist, epidemiologisch gesehen von größter Bedeutung: in manchen Ländern (wie z.B. der Schweiz, Schweden, Bulgarien, Ungarn) sind bis über 40 % aller untersuchten Rotfüchse als Trichinenträger gefunden worden. Es stellte sich heraus, daß alle Carnivoren sowie Suiden und Rodentien Trichinenträger sein können.

Geflügel und Wiederkäuer spielen für die Übertragung keine Rolle; sie lassen sich zwar experimentell infizieren, genau so, wie auch Kaltblüter (M a t o f f , 1944) doch bleiben die Muskeltrichinen nicht lange am Leben.

Der Hund kommt als Infektionsquelle für den Menschen praktisch nur in der Arktis in Frage : bis 90 % der Schlittenhunde sind dort mit Trichinen infiziert. (Eisbär und Walroß treten in diesem Gebiet an die Stelle von unseren infizierten Füchsen und Dachsen; auch Polarfüchse können Trichinenträger sein).

Die Möglichkeit einer Kotinfektion wird sehr unterschiedlich beurteilt. Virchow, Leuckart, Hemmert-Halswick, Gerlach und Mosler bejahen diese Möglichkeit und glauben, es durch Experimente bewiesen zu haben. Zimmermann, Hubbard und Matthews (1959) nehmen an, daß folgende Faktoren für eine Fekalübertragung von Belang sind :

1. Der Zeitraum zwischen der Infektion und der Fäkalpassage des Spendertieres (etwa 95 % der insgesamt aus dem Fäzes des Spendertieres gewonnenen Larven werden innerhalb 25 Std. p.i. gefunden),
2. die Immunität des Spendertieres (bereits immunisierte Spendertiere scheiden eine höhere Anzahl von Larven aus als nicht immunisierte),
3. die Anzahl der vom Spendertier aufgenommenen Trichinen.

Darmtrichinen, die die erste Häutung noch nicht durchgemacht haben könnten die Infektion eines neuen Wirtes verursachen (die schon gehäuteten seien nicht mehr infektiös). Bis etwa 48 Stunden p.i. könne also eine Kotinfektion erfolgen.

Demgegenüber bezweifeln viele andere Autoren die Möglichkeit einer Infektion durch Aufnahme von Exkrementen (unter anderen Fiedler, Ostertag, Stäubli, Pagenstecher, Bugge) und lehnen diese Möglichkeit anhand von Versuchen ab mit der Begründung, die Darmtrichinen und Embryonen hätten nur eine geringe Lebensfähigkeit; in den Fäzes kranker Tiere seien nur selten Trichinen zu finden.

Andere Infektionswege als per os (wie experimentell perianale Infektion, Matoff, 1941) haben praktisch keine epidemiologische Bedeutung.

Nachdem Zenger Anfang 1860 25 Jahre nach Entdeckung der Trichine die Bedeutung des Parasiten als Krankheitserreger erkannt hatte, sind in Deutschland bis Ende des vorigen Jahrhunderts zahlreiche große und kleinere Gruppenerkrankungen beobachtet worden. Zwischen 1860 und 1898 sind (nach Statistiken von Stiles, Wordell, Hasall) nicht weniger als 14.317 Menschen an Trichinose erkrankt, wobei die Letalität im Durchschnitt bei 5 - 6 % lag. Besonders schwer waren 1863 und 1865 die Epidemien in Hettstädt und He-

der s l e b e n. 16 % der Erkrankungen in Hettstädt hatten letalen Ausgang. In Hedersleben wurden von den 2000 Einwohnern des Ortes 377 krank, 101 Personen (= 34 %) starben. Die Trichinose ist damals mit den "Plagen" des Mittelalters verglichen worden,

Wie bereits erwähnt, ging in Deutschland die Zahl der Erkrankungen zusehend durch die 1877 in Preußen und 1937 in ganz Deutschland eingeführte Trichinenschau zurück (s.o.). Bei Untersuchungen von S c h o o p an 304 menschlichen Leichen (1955) erwiesen sich alle als trichinenfrei. Unter insgesamt 1264 menschlichen Leichen waren nur 2 latent von Trichinen befallen (S c h o o p, 1957).

Trotz der eingeführten prophylaktischen Maßnahmen in vielen Ländern der Erde ist die Trichinose (auch die des Menschen) noch immer ziemlich verbreitet (s. Verbreitung). Immer wieder werden neue Epidemien in sogenannten "Trichinen-freien-Zonen" erkannt und bekannt gegeben (wie z.B. 1961 in Kenia, beschrieben von N e l s o n und F o r r e s t e r, 1962, sowie erst jüngst in Mitteleuropa).

Würde man die Trichinose in die Differenzial-Diagnose verschiedener klinischer Symptome miteinbeziehen (und sie nichts als lediglich äußerst seltene Krankheit betrachten), dann bestünde die Möglichkeit sie (vielleicht) auch öfter zu diagnostizieren.

#### b) Verbreitung :

Die Trichinose bleibt eine über die ganze Erde verbreitete Helminthose des Menschen, der Suiden, Carnivoren und Rodentien. Sie existiert in 2 Typen von Herden : in einem natürlichen und in einem synanthropischen.

Die Häufigkeit der Trichinellose innerhalb der einzelnen Kontinente und Länder, ihrer Verteilung und Verbreitung sowohl für den Menschen als auch die verschiedensten Tierarten, unterliegt sehr großen Schwankungen. In dem folgenden, kurzgefaßten Überblick (nach L a m i n a , 1961, 62) können nur Andeutungen gemacht werden.

Nach L i n k (1952) sind aufgrund von Autopsie-Untersuchungen in den Vereinigten Staaten von Amerika etwa 16 % der schweinefleischessenden Erwachsenen infiziert. Jeder 6. A m e r i k a n e r , und somit rund 25 Millionen der Gesamtbevölkerung soll mit Trichinen (meist nur subklinisch) infiziert sein. M e l t z e r und B o c k m a n n (1957) behaupten so-

gar, daß 18 %, d. h. umgerechnet auf eine Gesamtbevölkerung von 170 Millionen, nicht weniger als 39,6 Millionen infiziert sein mußten. W i g a n d (1955) geht noch weiter und sagt, daß 20 - 30 % der amerikanischen Bevölkerung subklinisch trichinös ist (!). 16000 Menschen sollen sich in den USA jährlich neu infizieren und an klinisch-manifestierten Symptomen erkranken, jedoch werden nur 200 - 300 Fälle statistisch erfaßt. (In den Vereinigten Staaten gibt es keine amtliche Trichinenschau).

Als Trichinenträger kann man, neben dem Schwein (ca. 1 - 2 %) und Ratten auch Haustiere wie z. B. Hund (Durchschnitt 7,2 %) und fast alle lebenden Wildtiere, in Betracht ziehen. Als Beispiel hierfür soll der Befund von Z i m m e r m a n n, H u b b a r d und B i e s t e r (1959) vom Wildbestand des Staates Iowa angeführt werden: Nerz 4,5 %, Fuchs 8,5 %, Opossum 0,9 %, Waschbär 0,6 %, gestreifter Skunk 2,5 %, gefleckter Skunk 2,2 %, Präriewolf 4,8 %.

In K a n a d a ist das Bild der Trichinose viel günstiger als im Nachbarland, den USA. Es wird angenommen, daß hier keine rohen Abfälle an Schweine verfüttert werden. Von 1359 post mortem untersuchten menschlichen Leichen fand man in 31 oder 2,2 % Trichinen (B o u r n s, 1935), d. h. etwa 440000 Kanadier sollen latent an Trichinose erkrankt sein.

Aus den L a t e i n a m e r i k a n i s c h e n Staaten liegen nur wenige Untersuchungen vor. Dies soll aber nicht heißen, es gebe keine Trichinose in diesen Ländern. Vielmehr ist anzunehmen, daß sie dort weitgehend unerkannt bleibt. Außer M e x i c o mit 7,8 % post mortem festgestellten menschlichen Trichinosefällen, sind in A r g e n t i n i e n, U r u g u a y (3 %) und C h i l e (nach A n s e l m o, 1949, 3,7 %) ebenfalls Trichinosefälle bekannt geworden. Auch von Epidemien wurde wiederholt berichtet.

In A f r i k a waren bis vor kurzem nur im Norden des Kontinents (besonders Algerien) sporadische Einzelfälle oder kleinere Epidemien aufgetreten. Nachdem aber 1961 eine Epidemie in Kenia ausbrach (F o r r e s t e r et al.), entdeckte man auch dort Trichinenträger bes. beim Wild (N e l s o n und F o r r e s t e r, 1962). Es darf angenommen werden, daß noch weitere Trichinen-Herde in diesem Erdteil auf ihre Entdecker warten.

Während in A u s t r a l i e n und N e u - S e e l a n d die Trichinose kaum bekannt ist, ist sie häufiger in I n d o n e s i e n anzutreffen.

fen. In H a w a i i ist der Parasit in einer Häufigkeit zwischen 10 - 20 % (bei Wildtieren) zu finden. Menschliche Infektionen sind aber lediglich (in dieser Region) auf den P h i l i p p i n e n (M o o r e h e a d, 1946) beschrieben worden.

In anderen Teilen A s i e n s ist die Trichinose ziemlich rar. In J a - p a n (T h o m a s, 1932, O h t a y a s h i und S a t o h, 1957), T h a i l a n d und V i e t n a m sind einige Berichte über sporadisch aufgetretene Trichinose-Fälle des Menschen und Trichinenbefunde bei Tieren bekannt geworden. Auch in I n d i e n ist die Trichinose nach K a o e p e s i und R a o (1954) recht selten.

Epidemien im v o r d e r e n O r i e n t waren nur vereinzelt; sie traten nach dem Genuß von Bärenfleisch auf. Eine Ausnahme macht L i - b a n o n (großer christlicher Bevölkerungsteil) wo mehrere Epidemien stattgefunden haben (1940, 1943, 1952).

Am meisten verbreitet in Asien, ist die Trichinose in C h i n a. Es wurden bis 28,5 % der Hunde (T s i n, 1950), 11 % der Ratten (X o n, 1941) als trichinös gefunden. Berichte über menschliche Erkrankungen sind jedoch so gut wie nicht bekannt.

Über die Herkunft der Trichinen in E u r o p a gab es verschiedene Versionen: Nach L e u c k a r t s Ansicht erfolgte die Einschleppung des Parasiten nach Europa durch Wanderratten aus Asien mit Schiffe. Andere waren der Meinung, die Trichinen seien erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts mit aus China importierten Schweinen, die man zur Rassenverbesserung nach Deutschland und England eingeführt hat, eingeschleppt worden. Aber schon S t ä u b l i wies Anfang des Jahrhunderts darauf hin, daß die Trichinose weitverbreitet ist und daß es nicht nur ein einziges endemisches Zentrum gibt.

Die Trichine wurde zwar in G r o ß - B r i t a n n i e n zum erstenmal entdeckt und beschrieben (1820 - 1835), jedoch war die Trichinose bis 1940, als in Wolverhampton eine große Epidemie ausbrach (ca. 500 Fälle) praktisch unbekannt. Wiederholte Epidemien (82 Kranke in Liverpool 1953) lassen vermuten, da keine trichinösen Schweine gefunden wurden, daß es sich um importiertes infektiöses Fleisch handelte.

In S k a n d i n a v i e n wie auch in anderen westeuropäischen Ländern ist die menschliche Trichinose zwar selten zu treffen, dagegen hat der Parasit in diesen Ländern ein großes natürliches Reservoir unter den Wildtieren. In N o r w e g e n, S c h w e d e n und in der S c h w e i z gelang

die Trichine auch in die Pelztierfarmen.

In Deutschland sind in neuester Zeit 3 Epidemien bekannt geworden. Die aus Hammelberg im Jahre 1949, umfaßte 36 (Lentze, 1950), die 1950 in Düren 30 (Schwonzén, 1951) und die schwerste Epidemie in Meschede /Westf. (Petrasch und Gaaße, 1950) 436 Personen.

Heute kann man in Deutschland, nach statistischen Berechnungen (Schoop, 1955) 98,498 % der Bevölkerung als trichinenfrei ansehen.

Während am Balkan und in Mittel-Europa die menschliche Trichinose z.Z. nur sporadisch auftritt, liegt in Polen die jährliche Infektionszahl für den Menschen bereits bei über 1000 Personen im Jahre 1960 (!) (1957 waren es 650, 1958 342 Personen). Die Untersuchung von menschlichen Leichen zwischen 1957 - 1959 zeigte, daß von insgesamt 1844 Fällen 5,35 % aller untersuchten Trichinenträger waren.

Auch in der U D S S R scheint die Trichinose noch ziemlich verbreitet zu sein, hier fehlen jedoch genaue Angaben.

Die arktische Region soll z.Z. das größte endemische Zentrum der Erde darstellen (Kozar, 1962). Trichinös in großem Maß wurden Grönland, Nordsibirien, Nordkanada und Alaska festgestellt. Fast sämtliche arktische Tierarten (inklusive Seetieren) können Trichinenträger sein (Rausch u.a. 1956). An der Spitze der Verseuchung liegt der Schlittenhund mit 62 % Befall. Jeder 4. Bär oder Wolf ist ebenfalls infiziert.

### c) Prophylaxe und Bekämpfung :

Als die Pathogenität der Trichine erkannt worden war (von Zenker, 1862) suchte man einen Weg um eine Invasion beim Menschen zu verhindern (Virchow, Pagenstecher, Küchenmeister u.a.). 1877 wurde daher eine obligatorische Trichinenschau in Preußen und 1937 in ganz Deutschland eingeführt. Anstatt der ursprünglich untersuchten 24 Präparate aus den Zwerchfellpfeilern, dem Rippensteil des Zwerchfells, der Kehlkopf- und der Zungenmuskulatur, begnügt man sich heute mit der Durchmusterung der Zwerchfellpfeiler (14 Fleischproben). Es hat sich nämlich gezeigt (Reißmann), daß auf diese Weise zwei bis vierfach günstigere Ergebnisse geliefert werden, als

durch die Untersuchung der übrigen Muskulatur. Es wird im allgemeinen das Kompressorium mit dem Trichinoskop-Verfahren benutzt.

Wie bereits erwähnt (s. o.) ist in Deutschland durch die Fleischschau die Zahl der befallenen Schweine erheblich gesunken : 1954 waren nur noch 0,00026 % als trichinös ermittelt worden. Da aber die Grundursache der Trichinose im "Naturzyklus" d.h. bei Fuchs und Dachs und nur sekundär beim Schwein zu finden ist, hat die Prophylaxe die Aufgabe die Übertragung der Trichine vom "Naturzyklus" auf den "Kulturzyklus" - Hausschwein, Mensch, möglichst abzuriegeln (Schoop und Schade, 1939, Schmidt, 1953, Schoop und Lamina, 1962).

In anderen Ländern, bes. dort wo keine obligatorische Trichinenschau vorhanden ist (wie z.B. die USA), suchte man durch verschiedene hygienische und physikalische Methoden der menschlichen Trichinose vorzubeugen. Helwig und Weaver (1954) schlagen vor, der Abfall soll vor der Fütterung der Schweine gekocht werden. Ferner soll verdächtiger Abfall durch Verbrennung, Vergraben oder sanitäre Erdauffüllung, Zermahlen mit Müll, Kompositierung oder Reduktion zur Verwendung der Tierischen Fette, beseitigt werden.

Die Abtötung von Trichinen durch Hitze ist schon lange bekannt. Bereits eine Temperatur von 65°C (etwa 10 Minuten lang) in allen Teilen einer Fleischportion genügt zur Abtötung der Trichinenlarven. Da aber Fleisch auch roh gegessen wird, versuchte man es also durch Einfrieren trichinenfrei zu bekommen. Es stellte sich heraus, daß in etwa 10 Tagen bei Temperaturen von minus 15°C erst die Parasiten getötet werden. (Um noch sicherer zu gehen, läßt man diese Temperaturen 20 Tage einwirken oder man benutzt noch tiefere Temperaturen). Diese Methode fand zahlreiche Anhänger (u.a. Wright, 1954, Varges, 1955) und Kagan (1959) glaubt beweisen zu können, daß die Aufbewahrung von Schweinefleisch in Kühlräumen und Schränken zur Verminderung der Trichinose beiträgt.

Gould, Gomborg und Bethell (1954) haben nachweisen können, daß durch die Bestrahlung von rohem Schweinefleisch mit Gammastrahlen (Kobalt 60) eine wirksame Methode zur Bekämpfung der Trichinose zur Verfügung steht. (Man kann ebenfalls mit Röntgenstrahlen den gleichen Effekt erreichen). Diese Methode stieß auf Widerstand (Maggath und Thompson, 1955), da die Bestrahlung des Fleisches angeblich die allgemeine Immunität gegen *Trichinella spiralis* beseitigen würde. Ganz abgesehen davon, sind Röntgenstrahlen von 13000 r sowie schnelle Elektro-

nen in Form von Betastrahlen in einer Stärke von 12500 rad erforderlich um eine sichere Abtötung des Parasiten zu gewährleisten (H a r t m a n n, 1962).

#### d) Klinisches Bild und Pathogenese :

Verschiedene Faktoren spielen eine Rolle bei der Bestimmung der Schwere der Trichinenerkrankung :

Die S t ä r k e der Infektionsdosis ist dabei von größter Bedeutung; je größer diese ist, desto schwerer wird in der Regel die Erkrankung verlaufen. ( Allerdings ist die Empfindlichkeit gegenüber einer Trichineninfektion sehr verschieden. Der Mensch ist (wahrscheinlich) der empfindlichste Wirt. Das Schwein dagegen zeigt meistens auch bei einer starken Infektion nur geringe klinische Erscheinungen).

Ferner muß man auch mit Alter, Immunitätslage (evtl. bereits durchgemachte Infektion), Ernährung und Allgemeinzustand des Befallenen rechnen.

Die Inkubationszeit läßt sich meist nicht genau bemessen, und wird je nach Reaktionslage des Wirtes und Stärke der Infektion zwischen 1 - 30 Tagen liegen. Wie viele Trichinen der Mensch aufnehmen muß, damit es zu klinisch-manifestierten Erscheinungen kommt, ist noch unklar. Nach J u n a k (1913) dürften schon 50 - 75 infestiert Trichinen ausreichen, während N e m e n s e r i (1958) behauptet, es dürften nicht weniger als 2000 Larven sein um zu erkranken.

In den ersten Tagen p.i. tritt meistens nausea und vomitus, in vielen Fällen mit Diarrhoe begleitet, ein. Die eigentliche hochfieberhafte Krankheit setzt in den meisten Fällen 2 - 4 Wochen nach der Infektion ein. Je früher sie beginnt umso schwerer ist in der Regel der weitere Krankheitsverlauf. Die 4 Kardinalsymptome sind F i e b e r (das meist remittierend, 39 - 40° C, später lytisch-abklingend, bis 4 - 5 Wochen Andauer), o e d e m a t ö s e S c h w e l l u n g e n (der Augenlider und des Gesichts), M u s k e l s c h m e r z e n (die sich erst nach den Schwellungen einstellen) und hochgradige B l u t - E o s i n o p h i l i e.

K o s m a c e w s k i j , B o n d a r e w a und S a w i c (1958) fanden bei 200 trichinenkranken Menschen folgende Symptome (geordnet nach Häufigkeit) : Bei den meisten Patienten zeigte sich in den ersten Krankheitstagen Ü b e l k e i t , 94 % hatten F i e b e r von meist

4 - 5 Wochen Dauer. Ödematöse Schwellungen der Augenlider und des Gesichts hatten 92 %, Conjunctivitis 90 %, Muskelschmerzen 87 %, Eosinophilie 86 %, Leukozytose (10 - 15000) 62 %, Durchfall und Hautausschläge je 35 %, Leibschmerzen 22 % und Chemo-sis 16 % der Patienten. Bei schwerem Krankheitsverlauf traten Schwellungen auch an den Extremitäten und am Körper auf.

Die Eosinophilie beginnt mit dem Wanderstadium der Trichine und kann bis auf extrem 80 % steigen. Nelson und Forrester (1961) konnten bis 5649 Eosinophile per mm<sup>3</sup> zählen. Der Grad der Eosinophilie zeigt keine direkte Beziehung zur Schwere der Krankheit, jedoch ein plötzlich eintretender Sturz der Eosinophilen deutet auf eine Prognose in Faust. In der Regel bleibt die Eosinophilie 6 Monate, selten ein Jahr p.i. bestehen (Gould, 1945).

Andere beobachtete und beschriebene Komplikationen im Verlauf einer Trichinose sind :

Befall des Zentral-Nervensystems. Nach Meltzer und Bockmann (1957) äußert sich der Befall des ZNS in 2 Formen :

1. Unspezifische Erscheinungen (Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Steifheit, Apathie, Bewußteinstörungen und Herabsetzen oder Fehlen der tiefen Sehnenreflexe). Dies tritt bei 10 - 12 % aller Trichinose-Erkrankungen auf. Die Prognose ist gut.
2. Cerebrale Herdzerstörungen die mit Meningitis, Polyneuritis, Poliomyelitis, Collagenkrankheiten, Encephalitis, Psychosen usw. verwechselt werden kann (Meyer, 1918, Houston und Ross, 1941).

Beobachtet bei der Trichinose wurden auch Blutungsneigung (Netzhautblutung, schlechte Prognose), Blutdrucksenkung, Leukocytose mit Linksverschiebung, Lympho-Monocytose und Myocarditis (Linneeh, 1943, Mummie und Sundermann). Ferner Herpes labialis, Haut und Schleimhautulcera, Leberschädigung, Venenthrombose und Embolien. Covey et al. (1949) beschreiben einen Fall von Gangrän des Beines durch Thrombose der Femoralarterie. Taylor, Moor und Schwarz (1954) beobachteten einen Fall von trichinöser Verdickung des Scalenus, die Druckerschei-nungen auf die Gefäße machte ("Scalenus anticus Syndrom").

M ü h l b a u e r fand bei 59 % aller seiner trichinose-kranken Patienten Herzstromveränderungen durch Herzmuskelschaden. Ein systolisches Geräusch und Herz-Rythmus-Störungen sind häufig festzustellen (s. auch B u g g e , 1941). Am EKG und Ballistocardiogramm sind Veränderungen im Sinne intraventriculärer Leitungsstörungen und Sinusarrhythmie zu sehen (B u s i l a , 1962, u. viele andere).

Auch Bronchitiden und Pneumonien, schwere Respirationsstörungen, Ascites und Polyglanduläre-Hyperplasie sind schon beobachtet worden.

Eine leichte Hypoglykämie (H a t i e g a n u und F o d o r , 1942) von 60 - 70 mg % und, in der 2. bis 3. Woche p.i. eine bis zur achten Woche zunehmende Vermehrung der Gamma-Globuline auf Kosten der Albumine und der übrigen globuline, treten in der Regel ein (S c h w o n z e n , 1951).

Die D i a z o - R e a k t i o n im Harn ist positiv.

Die P r o g n o s e hängt natürlich von der Schwere des Krankheitsbildes (d.h. von der Stärke der Infektion) ab. Die Mortalität liegt zwischen 0 - 30 %. Im allgemeinen klingen die klinischen Erscheinungen in ein paar Monaten ab, können aber bis zu einem Jahr andauern. Bei starkem Befall bleiben nicht selten rheumatische Beschwerden noch über Jahre hinaus bestehe. Sladki (1961) konnte noch 6 Jahre p.i. bei 150 Patienten Schmerzen in Muskeln und Gelenken, Schmerzen in der Herzgegend und rapide Ermüdbarkeit der Skelettmuskeln feststellen. Dagegen konnten N e l s o n et al. (1961) keine subjektiven Beschwerden von ihren Patienten erheben, obwohl diese 15 Monate nach der Invasion noch (durchschnittlich) 1555 Trichinen/g Schenkelmuskulatur aufwiesen.

P a t h o l o g i s c h - A n a t o m i s c h findet man im Dünndarm entzündliche Schleimhautveränderungen mit starken Leukocyteninfiltrationen und hämorrhagischen Infarkten. Die befallenen Muskelfasern zeigen wachsig und hydropische Degeneration (Z e n k e r), Vacuolenbildung und körnigen Zerfall. Auch in der umgebenden Muskulatur treten ähnliche Veränderungen auf. Oft sind auch Anhäufungen eosinophiler Infiltrate zu erkennen.

Im Gewebe des Myokards (B r u g g e) und Gehirns, im Liquor und in den serösen Höhlen treten während der Wanderphase junge Larven ein. Bereits F o r t h i n g h a m (1909), wies Larven im Gehirn nach. S c h ö p e (1949) fand bei Sektion eines durch Lungenembolie gestorbenen trichinosekranken Patienten, zahlreiche Hirnherde und darunter

einen Rindenherd, in denen bzw. deren Umgebung Trichinellen oder Fragmente solcher, die offenbar zur Gefäßverstopfung geführt hatten und dann dort zugrunde gingen. Bis heute ist es aber niemanden gelungen, Trichinellen im Gehirn auch in späteren Stadien einwandfrei nachzuweisen.

**P a t h o - p h y s i o l o g i s c h** interessieren vor allem die physiologisch-chemischen Schädigungen des Wirtes durch den Befall mit dem Parasiten.

Bereits Flury (1913) erkannte, daß die Trichinen einen hohen Bedarf an Nahrungsstoffen haben. Ihr Stoffwechsel besteht im wesentlichen aus Aufnahme und Abbau von Kohlehydraten. Die jungen Trichinen suchen die Muskel auf, die ihnen infolge ihres hohen Glykogengehaltes günstige Verhältnisse für die weitere Entwicklung bieten. Die Parasiten führen also zu einer Verarmung des Muskels an Glykogen. Diese vorwiegend anaerobe Glykolyse (*Trichinella spiralis* besitzt ein Cytochrom-Cytochromoxydase wie auch Succino-Oxydase und Succino-dehydrogenase Systeme, Agosin und Aravena, 1959, Agosin, 1956) führt zur Ausscheidung unvollständig abgebauter Endprodukte (vorwiegend freie Fettsäuren). Die Analyse des trichinösen Muskels zeigt tiefgreifende Veränderungen seiner chemischen Zusammensetzung: verminderten Gehalt an Muskelfasern, Gesamtstickstoff, Kreatin, Purinbasen und Glykogen, andererseits vermehrten Gehalt an Wasser, Ammoniak, flüchtigen Säuren und Milchsäure.

Durch Autolyse-ähnliche Vorgänge kann die Muskelsubstanz weitgehend mit lokalen Anhäufungen von Kreatin und Purinbasen einschmelzen. Eine Hydrämie und Dysproteinämie ist dann festzustellen.

Die Leber verarmt an Glykogen und wird reicher an Stickstoffverbindungen.

Die Nieren wurden wiederholt vollkommen frei von Glykogen gefunden.

Im Harn trichinöser Tiere finden sich abnorme Zersetzungs- und Stoffwechselprodukte. Die positiv ausfallende Diazot-Reaktion konnte man auf die gesteigerte Ausscheidung verschiedenartiger, ringförmig gebauter, meist stickstoffhaltiger Substanzen zurückführen. Der Wasserretention entspricht die hohe Konzentration des ausgeschiedenen Harnes, der reich an Purinbasen, Kreatinin, Ammoniak, Indikan, Phenolen, flüchtigen Fettsäuren und Fleischmilchsäure ist.

Entsprechend der Stärke der Trichinen-Infektion und der jeweiligen Reaktionslage des menschlichen Organismus treten Alterationen im Bereich des

Sternalmarkes auf, die sowohl die roten als auch die eosinophilen und neutrophilen Zellen erfassen können (M ä h r l e i n, 1956).

Über die P a t h o g e n e s s der Trichinose haben sich in der letzten Zeit die Meinungen völlig geändert. F l u r y (und viele andere Autoren) nahm noch an, daß der gesamte Symptomenkomplex der Trichinose auf Vergiftung des Organismus durch verschiedene pharmakologisch stark wirksame, chemisch charakterisierbare Verbindungen zurückzuführen sei. Er glaubte es durch die Tier-experimentelle Erzeugung des Symptomenkomplex der Trichinose bewiesen zu haben. (Magen- und Darmerscheinungen, Erbrechen, Durchfälle, lokale Reizung, Ermüdung, Muskelsteifheit, Muskelstarre, Lähmungserscheinungen, Oedeme, capillare Blutungen und Hämorrhagien, Blutveränderungen, Temperatursteigerung und schwere Respirationsstörungen wurden nach Einverleibung von aus trichinösen Muskeln gewonnen "giftigen Substanzen" erzeugt).

Schon L i n n e w e h (1943) behauptete, daß die oben genannten Erscheinungen der Trichinose a l l e r g i s c h e r Natur sind. Heute, besonders auf Grund der Erfahrung mit der Corticosteroid-Behandlung (F o r t i e r, 1955, C o k e r, 1956, M a r k e l und L e w i s, 1957, M e l t z e r und B o c k m a n n, 1957 u. andere), ist man überzeugt, daß zumindest zum größten Teil das klinische Bild auf allergische Vorgänge zurückzuführen ist.

Man könnte also die akute Form von Trichinose in 2 Perioden unterteilen:

1. Die intestinale Phase, welche mit dem Eindringen der Trichinenlarven in den Alimentärtrakt beginnt und
2. die m u s k u l ä r e Phase, die erst abgeschlossen scheint, wenn die Larven im Muskel eingekapselt sind.

In dem Moment wo die Trichinen den Darmtrakt erreicht haben, beginnt die S e n s i b i l i s i e r u n g. Nach dieser Periode kommt eine H y p e r e r g i s c h e Phase, die sich mit Schwellungen, Muskelschmerzen, Fieber, Eosinophilie, Dys- und Hypoproteinämie manifestiert, zum Ausdruck. (S l a d k i, 1961). Im Moment der Einkapselung endet die Hyperergische-Periode und die (chronisch) allergische Phase beginnt. Diese kann mehrere Jahre dauern.

Wir wissen, daß die eingekapselten Parasiten ihren aktiven Stoffwechsel noch Jahre nach der Invasion fortsetzen. S t o n e r und H a n k e s (1955) bewiesen eine Aufnahme durch Osmose von markierten Tryptophan ( $C^{14}$ ) noch 180 Tage p.i., elektro-mikroskopisch konnte man um

die Kapsel ein vasculäres Netz beobachten. Man kann also annehmen, daß die Trichine allergisierende Stoffe, auch im chronischen Stadium der Erkrankung ausscheidet, so daß längere Zeit hindurch mit einer Art von **F o k a l i n f e k t i o n** (!) gerechnet werden muß.

Man müßte (will man die Konsequenzen dieser Überlegung ziehen) also in Diff. Diagnose von chronischen arthro-muskulären Krankheiten auch die Trichinose miteinbeziehen (**K o s a r**, **S l a d k i**).

#### e) Therapie :

Eine kausale Behandlung der Trichinose gibt es bis heute noch nicht. Zahlreiche Medikamente und Substanzen sind bereits erprobt worden. Unter anderen : die komplexe Antimon-III-Verbindung Fuadin, das Antifilarienmittel Hetrazan, Arsenverbindungen, Tetrachloräthylen, Calcium usw.. Mit keinem dieser Mittel konnte man einen befriedigenden Erfolg erzielen.

Bei Personen, die gleichzeitig mit dem infektiösen Fleisch auch Alkohol zu sich nahmen, wurde ein symptomloser Krankheitsverlauf beobachtet, was mit einer Unterdrückung der sekretorischen Tätigkeit des Magens erklärt wird und einer dadurch bedingten Magen-Darm-Passage der eingekapselten Trichinellen.

Auch wenn sofort oder kurz nach erfolgter Infektion Abführmittel in Verbindung (wahrscheinlich auch ohne) von Diathermie (**K o s m a c e w s k i**) gegeben werden, sei ein leichter Verlauf beobachtet worden.

In der modernen klinischen Therapie wird das Symptomenkomplex der Trichinose mit NNR-Hormon-Präparaten (wie Cortison, aber auch ACTH) ziemlich gut beherrscht. Nach **F o r t i e r s** Erfahrungen verschwinden durch die Hormonbehandlung die Symptome des Invasionsstadiums in kurzer Zeit (Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Schweißausbrüche und Fieber). Die Beschwerden hervorgerufen durch das Stadium der Wanderung der Larven aus dem Darmtrakt in die Muskulatur, werden erheblich vermindert. Allerdings konnte **C o k e r** im Tierversuch keine Reduktion der Zahl der Larven in der Muskulatur beobachten trotz intensiver Behandlung mit Cortison.

Ein Mittel, das direkt auf die Trichine in vivo (ob im Darm, Blut oder gar Muskel) wirkt, gab es bis heute noch nicht.

Vielversprechend sind Experimente von **S c h o o p** und **L a m i n a** mit Phosphorsäureesterverbindungen (1959 - 1962). Daß diese Präparate eine

starke Wirkung, selbst auf abgekapselte Parasiten haben, konnte verschiedentlich dabei nachgewiesen haben. Ob diese Verbindungen auch klinische Bedeutung erlangen werden, läßt sich zur Zeit noch nicht ganz übersehen.

#### f) Nachweis :

##### M i k r o s k o p i s c h e   D i a g n o s e :

Mit dem Befall der Muskulatur durch die Jungtrichinen kann der Parasiten-nachweis durch B i o p s i e gelingen. Man kann dabei entweder direkt mikroskopieren (Kompressorium) oder auch nach dem Heranziehen von künstlicher Verdauung die Schmarotzer nachweisen.

Unter Umständen sind die Larven auch im B l u t s t r o m nachweisbar. Man mischt dazu einige Milliliter Blut mit 20-facher Menge 3%iger Essig-säure und zentrifugiert; die Larven werden im Bodensatz aufgefunden.

##### S e r o l o g i s c h e   D i a g n o s e :

1.    D i e   K o m p l e m e n t - B i n d u n g s - R e a k t i o n (KBR) kann ab 3. Tag p.i. positiv sein, meist ist sie es jedoch erst ab dem 20. Tag und bleibt es mehrere Jahre. (Die Resultate der KBR sind n i c h t streng artspezifisch, sondern gruppen-spezifisch; d.h. sie zeigen nur einen N e m a t o d e n b e f a l l nicht aber den Befall mit einer bestimmten Wurmart an.

2.    D e r   I n t r a d e r m a l - T e s t , wobei das sterile Antigen (Verdünnung 1 : 1000, 1 : 5000) mit ganz feiner Nadel intracutan injiziert wird (0,1 ml) soll sich selbst in Fällen ohne klinische Symptome als relativ spezifisch erwiesen haben. Eine S o f o r t - Reaktion stellt sich unter Umständen innerhalb von 10 Minuten ein. In der Regel ist es eine immer stärker werdende Hautrötung und Schwellung von mehr als 1 cm Durchmesser. Nach 30 - 60 Minuten erreicht die Quaddel ihr M a x i m u m (etwa 2 cm Durchmesser) um bald wieder zu verschwinden. Diese Reaktion wird meist schon in der 2. Woche p.i. positiv und bleibt es für Jahre.

Die S p ä t - Reaktion führt innerhalb von 24 Stunden zur Quaddelbildung, kann bereits am 2. oder 4. Tag positiv ausfallen, soll aber schon manchmal nach der ersten Woche negativ werden.

3.    P r ä c i p i t i n e treten zwischen 5. Tag und der 5. Woche p.i.

auf und bleiben 1 - 2 Jahre bestehen (G o u l d , 1945).

4. Die S u e s s e n g u t h - K l e i n e - O b j e k t t r ä g e r - F l o c k u n g s - P r o b e (1957) soll einfach, schnell und verlässlich sein. Die Antigenemulsion, die aus Cholestrolkristallen, umhüllt mit einem alkalischen Extrakt von lyophilisierten Trichinenlarven hergestellt wird, wird mit dem zu prüfenden Serum auf einem Objektträger gemischt und 4 Minuten rotiert. Das Ergebnis wird mikroskopisch durch den Grad der Flockung der bekleideten Kristalle bestimmt. Die Probe soll einen hohen Grad von Sensivität und Spezifität zeigen, sie ist im Vergleich zur KBR empfindlicher.

5. Eine andere M i k r o f l o c k u n g s r e a k t i o n (mit einem spezifischen Antigen Extrakt von Trichinen-Larven) wird von V o g e l , W i d e l o c k und F u e r s t beschrieben (1957).

Ein Trichinenantigen kann man auf verschiedene Weise herstellen. S a d u n und N o r m a n (1955) prüften eine säurelösliche Proteinfraction aus Trichinen-Larven und ein Total-Larvenextrakt in der Flockungsreaktion. Die Ergebnisse waren ziemlich übereinstimmend. Die Eiweißfraction hat den Vorteil, daß sie beliebig lang aufgehoben werden kann, zeigt eine etwas größere Empfindlichkeit und gibt leichter abzulesende und auszuwertende Ergebnisse.

Es wird noch erwähnt, daß bei Trichineninfizierten Menschen mehrfach "O" und "H" Antikörper, wie bei Typhus, gefunden worden sind. Sowohl in Präzipitationen wie in den Agglutinationen findet man eine heterogene Kreuzreaktion (W e i n e r und P r i c e , 1956).

#### IV. I M M U N I T Ä T

##### a) Natürliche Immunität :

Es gibt Tierarten, die gegen einen Befall mit Trichinen, sozusagen von Natur aus immun sind, obwohl unter adäquaten Bedingungen, vielleicht mit Ausnahme der Fische und Vögel sich die Trichinose auch auf alle Vertebraten übertragen läßt (M a t o f f , 1944 an Kaltblütern). Jedoch ist die Empfänglichkeit nicht gleichmäßig. Man kann gewissermaßen von einer partiellen Empfänglichkeit sprechen, wenn sich der Wirt zwar für die Ansiedlung der Darmtrichinen mehr oder weniger als empfänglich

erweist, es aber in demselben *n i c h t* oder nur unter besonderen Bedingungen zur Bildung bzw. Ausschwärmung von Jungtrichinellen oder deren Ansiedlung als Muskeltrichinellen kommt.

Worauf diese Immunität zurückzuführen ist, ist noch nicht eindeutig bekannt. Zumindest gehen die Meinungen hierüber sehr auseinander. Die gemachte Beobachtung, daß bei Kindern und Jungtieren im allgemeinen die Trichinose symptomarm verläuft, läßt sich nicht (wie früher angenommen wurde) durch eine größere natürliche Abwehrkraft der Befallenen erklären (im Gegenteil, sie sind anfälliger als alte Individuen) sondern durch eine sehr rasche Abkapselung der Parasiten, wodurch sie weitgehend unschädlich gemacht werden, so daß äußere Krankheitszeichen auf die Dauer nicht auftreten. (Die Schnelligkeit der Abkapselung läßt im Laufe des Lebens nach, *E r n s t* , 1957). Möglicherweise spielen auch andere Faktoren, wie verminderte sekretorische Fähigkeiten des Magens, eine gewisse Rolle.

Auch bei sonst empfänglichen Tieren wird mit zunehmendem Alter die Empfänglichkeit für den Parasiten beträchtlich gesenkt.

#### b) Erworbene Immunität :

Nach früherer Auffassung erfolgt die Immunreaktion bei der Trichinose im wesentlichen im Darm, jedenfalls in den ersten 24 Stunden p.i.. Danach kann man Antigene im Blut nachweisen. Die *l o k a l e* Immunität ("*i n t e s t i n a l e* Phase") soll also vor der *h u m o r a l e n* Immunität ("*p a r e n t e r a l e* Phase") erfolgen. Die letztere soll schwächer sein, da beim Umgehen des Darmes die Immunitätsreaktionen wesentlich abgeschwächt seien. Bei alten Tieren soll es umgekehrt sein; hier dürfte die lokale Reaktion des Darmes überhaupt keine Rolle spielen, sondern die humoralen Immunitätsfaktoren als die antiinfektiöse Kraft wirken.

Nach *L a r s h*, *R a c e* und *J e f f r i e s* (1956) wenn junge Mäuse mit *Trichinella spiralis* infiziert werden, läßt sich eine deutliche Verminderung der Zahl der ausgewachsenen Würmer zwischen dem 15. und 17. Tag beobachten, einhergehend mit der Ausbildung der charakteristischen zellulären Reaktion im Darm, die ihr Maximum am 11. Tag p.i. erreichen. Diese Reaktion stellt eine Manifestation der erworbenen Immunität dar. Die langsamere Eliminierung von *Trichinella spiralis* bei jungen im Vergleich zu alten Mäusen, soll lediglich auf der langsameren Ausbildung der Immunität bei den ersteren beruhen.

Die (lokale) Immunität äußert sich (nach Matoff) im vorzeitigen Ausstoß der meisten Trichinen aus dem Darm (schon während der ersten Stunden p.i.), in der Kurzlebigkeit der geschlechtsreifen Darmtrichinen und in der verhältnismäßig kleinen Anzahl reifer Embryonen in den Weibchen. Nur noch ein kleiner Teil vermag sich noch im Darm anzusiedeln (Mc Coy, 1940).

Die Meinung, daß erst mehrere, subletale Infektionen eine antiparasitäre Immunität zur Folge haben, konnte weitgehend widerlegt werden. Mc Coy (1931), Roth (1939), Rapapport und Wells (1951), Ernst (1957) und andere konnten schon bei nur geringeren Erstinfektionen eine deutliche Immunität erkennen, die allerdings nur partiell wirksam war. Bei Erstinfektionen von mittlerer Stärke und stärkerer Re-Infektion ist die Immunität vollständig.

Entscheidend für den Trichinenbefall soll die Konstitution und Resistenzfähigkeit der Tiere sein, die bei gleichen äußeren Faktoren eine Unterschiedlichkeit im Muskelbefall zur Folge hat.

Cocker (1956), Marke und Lewis (1957) konnten tierexperimentell nachweisen, daß Cortison sowohl die erworbene (humorale) als auch die zelluläre Reaktion unterdrückt.

Die Humorale-Reaktion manifestiert sich mit Antikörperbildung. Es gelang, zwei verschiedene Antikörperfraktionen im Serum nachzuweisen (Oliver-Gonzalez, 1940): Die zwischen 15. und 20. Tag auftretende Fraktion, die in vitro Praecipitate um die Darmtrichinen bildet, und die zwischen 30. und 120. Tag p.i. auftretende, die die Praecipitate nur an der Mundöffnung der Embryonen bildet.

Durch Übertragung eines spezifischen Immunserums bei Ratten gelang eine passive Immunisierung mit ähnlichen Ergebnissen wie nach einer natürlichen Infektion. Es darf daraus geschlossen werden, daß die Antikörper direkt auf die Larven einwirken. Man sah allerdings die Wirkung auf die Darmstadien der Trichine beschränkt. Culbertson (1943) konnte nachweisen, daß (zumindest bei Ratten) die erworbene Immunität gegenüber *Trichinella spiralis* übertragbar auf die Nachkommenschaft ist, und zwar ausschließlich durch die Milch der immunen Mutter. Die übertragbaren Antikörper lassen sich bis etwa 3 Wochen nach der Geburt nachweisen.

Experimentell läßt sich mit verschiedenen Antigenen eine geringe Immunitätsstärke erzielen. Campbell (1955) behauptet mit Antigen aus Exkreten und Sekreten von *Tr. sp.* Larven, die 5 Tage lang in einer Nähr-

flüssigkeit gehalten worden waren, bei Verabreichung an (frisch) infizierten Versuchstieren eine Immunreaktion verursacht zu haben, die sich in sehr schnellem Verlust der erwachsenen Würmer und Wachstumsbehinderung der erwachsenen Weibchen bemerkbar machte.

Die meisten Versuche mit einer aktiven Immunisierung (z.B. i.m. Injektion von Trichinensuspensionen, i.p. von lebenden, toten oder pulverisierten Trichinen etc) endeten aber mit nur geringfügigem Erfolg.

Z a i m a n n und R u b e l (1953, 1954) zeigten durch Studien mit parabiotischen Ratten, daß auch ohne Beteiligung des Darmes es zu Antikörperbildung gegen die Antigene der Trichine kommt.

E r n s t (1957) kam bei experimentellen Untersuchungen an Ratten und Meerschweinchen zu der Erkenntnis, daß die Immunität nicht nur einen antiinfektiösen Faktor hat, sondern bei Re - Infektion auch eine Wirkung auf schon vorhandene Muskeltrichinen auszuüben vermag.

Ob der p a r a s i t e n v e r n i c h t e n d e Faktor auch nach alleiniger E r s t i n f e k t i o n im Laufe des Lebens zu einer Einschränkung des Parasitenbefalls führt, dafür gab es bis heute noch keine Beweise.

Die D a u e r der Immunität gegen Trichinen ist nicht bekannt. Die meisten Autoren sind der Ansicht, sie hält so lange an, wie lebende Parasiten im Wirtsorganismus vorhanden sind. Ein Beweis dafür fehlt. Experimentell wurde bis nach einem Jahr und 7 1/2 Monaten eine Immunität der Tiere nachgewiesen.

## V. EIGENE VERSUCHE

### a) Einleitung :

Es wird im allgemeinen angenommen, daß die Trichine über 30 Jahre im Wirtsorganismus (Muskeln) lebensfähig ist. Dies scheint auch z.T. nachgewiesen zu sein. Ob es aber, durch Immun-biologische Vorgänge im Laufe des Lebens, bereits nach einmaliger Infektion zu einer Einschränkung des Parasitenbefalls kommt, ist noch nicht untersucht worden.

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand also darin, w a n n und w i e s c h n e l l Trichinen vom Wirtsorganismus eliminiert werden.

## b) Material und Methode :

Bestimmte Säugetiere sind natürliche Wirte für *Tr. sp.*, andere lassen sich experimentell infizieren. Für meine Versuche standen mir 4 - 6 Wochen alte weiße Mäuse von zwei verschiedenen Züchtern ("R" und "S" genannt) zur Verfügung. Für die Infektion wurde ein Trichinenstamm, der schon mehrere Jahre im Institut gehalten wird, benutzt. Die Mäuse wurden per os infiziert und zwar durch Verfütterung des trichinösen Fleisches.

Das Infektionsmaterial lieferten weiße Ratten, die mindestens 6 Monate vor der Tötung infiziert worden waren. Für die Bereitung der Portionen zur Infektion der Mäuse wurden hauptsächlich Teile der Kau- und Zwerchfellmuskulatur verwendet. Das trichinöse Fleisch wurde in dünne, schmale Streifen in Richtung des Faserverlaufs präpariert. Diese kleinen Fleischteilchen wurden auf den Feldern eines Kompressoriums ausgebreitet und zwischen den Glasplatten zu dünnen Belägen gepreßt und die eingekapselten, aufgerollten Muskeltrichinen unter dem Mikroskop bei Lupenvergrößerung ausgezählt. Anschließend erfolgte die Zusammenstellung zu Portionen von je 100 Trichinen, also der Infektionsdosis pro Maus.

Da Mäuse im allgemeinen nicht gern Fleisch fressen, mußte bei diesen Versuchen zur künstlichen Fütterung gegriffen werden. Man schiebt dazu am besten winzige Fleischstückchen mit einer gebogenen Pinzette in den Rachen der Maus, die man dabei mit der linken Hand an Nacken und Schwanz festhält. Nach der Fütterung muß man die Tiere einzeln noch längere Zeit (10 bis 15 Minuten) beobachten, um sicher zu sein, daß das Fleisch auch wirklich aufgenommen wurde.

Die so infizierten Tiere wurden jeweils in Gruppen (möglicherweise nach dem Geschlecht getrennt) zu je 5 in Glasbehältern gehalten. Als Futter erhielten sie Fertigfutter in Preßform, Hafer, Garnelen, trockenes Brot und gelegentlich Grünfutter. Dem Trinkwasser wurde jeden 2. Tag ein Vitamingemisch zugesetzt.

Die Tötung der Mäuse erfolgte mittels Ätherinhalation.

Zur Auswertung wurden der Hinterschenkelmuskulatur an drei verschiedenen Stellen dreimal 0,1 g entnommen. Die Anzahl der in 0,3 g gezählten Trichinen wurde durch drei dividiert und mit 10 multipliziert; das Resultat ergab die durchschnittliche Anzahl Trichinen pro Gramm Schenkelmuskulatur.

Bei der Auszählung wurden sämtliche, auch die z.T. sichtbar geschädigten Trichinen, berücksichtigt.

Die infizierten Mäuse wurden gruppenweise in je 4 Wochen Abstand getötet und auf die Höhe des Befalls untersucht. Tiere, die unerwartet vorzeitig durch verschiedene Umstände verendeten, wurden nur bewertet, wenn sie bis 8 Tage vor oder nach dem vorhergesehenen Untersuchungstermin noch am Leben waren.

Für die einzelnen Gruppen wurden aus den erhaltenen Mittelwerten der einzelnen Tiere die statistische Streubreite wie folgt errechnet. Die Formel, die bei dieser Errechnung angewendet wurde lautet :

$$S = \sqrt{\sum \frac{(a_i - a_m)^2}{n-1}}$$

wobei  $a_1$  = gefundener Wert eines einzelnen Tieres,

$a_m$  = Mittelwert der einzelnen Gruppe

$n$  = gesamte Zahl der Tiere in der Gruppe

$S$  = statistische Streuung.

Die prozentuale Streuung wurde danach auf folgende Weise errechnet :

$$\% = \frac{S \times 100}{a_m}$$

### c) Ausführung :

Insgesamt wurden 136 Mäuse mit je 100 Trichinen infiziert. 56 Tiere stammten vom Versuchstierzüchter "S"; 80 von einem anderen "R". Diese Verteilung war rein zufällig. Die Mäuse wurden verwendet, wie sie zur Verfügung standen.

Beide "Tierstämme" waren äußerlich gleich groß, gleichaltrig und etwa gleich im Gewicht. Es gab jedoch einen großen Unterschied zwischen beiden "Stämmen", der sich allerdings erst nach der Infektion, d.h. bei der Versuchsauswertung, herausstellte. Beide Gruppen waren streng voneinander getrennt gehalten.

Die Tatsache, daß Mäuse verschiedener Provinienz benutzt wurden, beruht darauf, daß die einzelnen Züchter nicht die genügende Versuchstierzahl liefern konnten. Zu Beginn des Versuches war nicht vorauszusehen, daß sich die Mäuse-"Stämme" unterschiedlich verhalten würden. Aus die-

sem Grund wurden die Versuchsgruppen aus den "Stämmen" "S" und "R" nicht gleich groß gewählt. Ursprünglich war an eine gemeinschaftliche Auswertung gedacht. Damit wären die einzelnen Versuchsgruppen größer gewesen.

Es wird also im folgenden immer nur von "R" oder "S" gesprochen und die Bedeutung dieser Befunde gegenübergestellt und diskutiert.

In Gruppe 1 sind vom "Stamm S" 9 Mäuse vor Ablauf der ersten 4 Wochen p.i. eingegangen. 3 Tiere davon konnten in der Auswertung noch berücksichtigt werden. Die übrigen 6 starben zwischen dem 8. und 12. Tag p.i., z.Teil an Pneumonie, zum Teil konnte die Todesursache nicht festgestellt werden.

Tabelle 1

| <u>Gruppe I<sub>S</sub></u> |                                   |                                   |                                             |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| <u>Maus Nr.</u>             | <u>Gewicht vor d. Sektion (g)</u> | <u>Tötung Tage nach Infektion</u> | <u>Trichinengehalt/g Schenkelmuskulatur</u> |
| 1                           | 20                                | 23                                | 1153                                        |
| 2                           | 17                                | 27                                | 1310                                        |
| 3                           | 15                                | 29                                | 1360                                        |
| 4                           | 17                                | 29                                | 2310                                        |
| 5                           | 11                                | 35                                | 2386                                        |
| 6                           | 19                                | 29                                | 2486                                        |
| 7                           | 21                                | 29                                | 2666                                        |
| 8                           | 18                                | 27                                | 2836                                        |
| 9                           | 16                                | 29                                | 3073                                        |
| 10                          | 20                                | 29                                | 4446                                        |
| 11                          | 18                                | 29                                | 5300                                        |

$$m = 2666$$

$$s = \pm 1189 = \pm 44,63 \%$$

Die Stärke des Befalls der Einzeltiere sowie der Mittelwert der Gruppe (= m) mit seiner statistischen Streubreite (= S) geht aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle 2

| Gruppe I <sub>R</sub> |                               |                               |                                         |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
| Maus Nr.              | Gewicht vor d.<br>Sektion (g) | Tötung Tage<br>nach Infektion | Trichinengehalt/g<br>Schenkelmuskulatur |
| 1                     | 25                            | 29                            | 1163                                    |
| 2                     | 23                            | 29                            | 1526                                    |
| 3                     | 19                            | 29                            | 1850                                    |
| 4                     | 26                            | 29                            | 1876                                    |
| 5                     | 23                            | 29                            | 1960                                    |
| 6                     | 20                            | 29                            | 2166                                    |
| 7                     | 22                            | 26                            | 2260                                    |
| 8                     | 12                            | 29                            | 4013                                    |
| 9                     | 19                            | 26                            | 4913                                    |
| 10                    | 21                            | 29                            | 5606                                    |

$$m = 2733$$

$$S = \pm 1433 = \pm 52,8\%$$

Auch aus Gruppe I<sub>R</sub> starben 2 Mäuse (Pneumonie) konnten aber noch mit verwertet werden (Nr. 7 und 9).

Tabelle 3

| Gruppe II <sub>S</sub> |                               |                               |                                         |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
| Maus Nr.               | Gewicht vor d.<br>Sektion (g) | Tötung Tage<br>nach Infektion | Trichinengehalt/g<br>Schenkelmuskulatur |
| 1                      | 24                            | 57                            | 1310                                    |
| 2                      | 20                            | 57                            | 1360                                    |
| 3                      | 24                            | 57                            | 1456                                    |
| 4                      | 22                            | 57                            | 2156                                    |
| 5                      | 25                            | 57                            | 3150                                    |
| 6                      | 21                            | 57                            | 3210                                    |
| 7                      | 25                            | 57                            | 3766                                    |
| 8                      | 29                            | 57                            | 4436                                    |
| 9                      | 29                            | 57                            | 5183                                    |
| 10                     | 22                            | 57                            | 10520 +)                                |

$$m = 2891$$

$$S = \pm 1410 = \pm 48,77\%$$

+) Von dieser Maus wurde bei der Bildung des Mittelwertes das Untersuchungsergebnis unberücksichtigt gelassen, da es außerhalb der statistischen Wahrscheinlichkeit lag.

8 Wochen nach der Infektion war bei dieser Gruppe (Durchschnittsstärke) 2891 Tr./g Schenkelmuskulatur zu finden. Das sind, wenn wir den Durchschnittswert vergleichen 225 Tr./g Schenkelmuskulatur mehr gegenüber Gruppe I<sub>S</sub> (= + 8,4 %).

Tabelle 4

Gruppe II<sub>R</sub>

| Maus Nr. | Gewicht vor d.<br>Sektion (g) | Tötung Tage<br>nach Infektion | Trichinengehalt/g<br>Schenkelmuskulatur |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
| 1        | 32                            | 55                            | 60 +)                                   |
| 2        | 25                            | 55                            | 630                                     |
| 3        | 32                            | 55                            | 920                                     |
| 4        | 22                            | 55                            | 1080                                    |
| 5        | 22                            | 55                            | 1316                                    |
| 6        | 30                            | 55                            | 1400                                    |
| 7        | 28                            | 55                            | 1433                                    |
| 8        | 24                            | 55                            | 2343                                    |
| 9        | 20                            | 55                            | 3100                                    |
| 10       | 20                            | 55                            | 5313                                    |

$$m = 1948$$

$$s = \pm 951 = \pm 48,81\%$$

+) Von dieser Maus wurde bei der Bildung des Mittelwertes das Untersuchungsergebnis unberücksichtigt gelassen, da es außerhalb der statistischen Wahrscheinlichkeit lag.

Es waren also durchschnittlich 785 Tr./g. weniger als in Gruppe I<sub>R</sub> = - 28,72 % oder 71,28 % gegenüber I<sub>R</sub>.

Tabelle 5

Gruppe III<sub>S</sub>

| Maus Nr. | Gewicht vor d.<br>Sektion (g) | Tötung Tage<br>nach Infektion | Trichinengehalt/g<br>Schenkelmuskulatur |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
| 1        | 32                            | 85                            | 490                                     |
| 2        | 24                            | 85                            | 860                                     |
| 3        | 32                            | 85                            | 977                                     |
| 4        | 24                            | 91                            | 1220                                    |
| 5        | 25                            | 85                            | 1796                                    |
| 6        | 28                            | 85                            | 2060                                    |
| 7        | 27                            | 85                            | 2243                                    |
| 8        | 30                            | 85                            | 2430                                    |
| 9        | 20                            | 85                            | 2923                                    |
| 10       | 25                            | 85                            | 4153                                    |

$$m = 1915$$

$$s = \pm 1102 = \pm 57,54\%$$

Das sind 976 Tr./g = 34,07% weniger als in Gruppe II<sub>S</sub>, oder  
 751 Tr./g = 28,17% weniger als in Gruppe I<sub>S</sub>, oder  
 71,83% gegenüber Gruppe I<sub>S</sub>.

Tabelle 6

Gruppe III<sub>R</sub>

| <u>Maus Nr.</u> | <u>Gewicht vor d.</u><br><u>Sektion (g)</u> | <u>Tötung Tage</u><br><u>nach Infekt.</u> | <u>Trichinengehalt/g</u><br><u>Schenkelmuskulatur</u> |
|-----------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1               | 30                                          | 80                                        | 230                                                   |
| 2               | 30                                          | 80                                        | 337                                                   |
| 3               | 31                                          | 80                                        | 403                                                   |
| 4               | 30                                          | 80                                        | 503                                                   |
| 5               | 30                                          | 80                                        | 780                                                   |
| 6               | 35                                          | 80                                        | 820                                                   |
| 7               | 32                                          | 80                                        | 846                                                   |
| 8               | 31                                          | 80                                        | 870                                                   |
| 9               | 30                                          | 80                                        | 933                                                   |
| 10              | 26                                          | 80                                        | 1050                                                  |
| 11              | 29                                          | 80                                        | 1060                                                  |
| 12              | 20                                          | 80                                        | 1217                                                  |
| 13              | 30                                          | 80                                        | 1227                                                  |
| 14              | 33                                          | 80                                        | 1247                                                  |
| 15              | 32                                          | 80                                        | 1593                                                  |
| 16              | 23                                          | 80                                        | 1630                                                  |
| 17              | 32                                          | 80                                        | 1766                                                  |
| 18              | 25                                          | 80                                        | 1807                                                  |
| 19              | 29                                          | 80                                        | 1883                                                  |
| 20              | 30                                          | 80                                        | 1890                                                  |
| 21              | 28                                          | 80                                        | 2007                                                  |
| 22              | 25                                          | 80                                        | 2016                                                  |
| 23              | 30                                          | 80                                        | 2890                                                  |
| 24              | 33                                          | 80                                        | 3250                                                  |
| 25              | 16                                          | 80                                        | 3447                                                  |
| 26              | 20                                          | 80                                        | 4033                                                  |
|                 |                                             |                                           | m = 1528                                              |
|                 |                                             |                                           | S = ± 984 = ± 64,39%                                  |

Das sind 420 Tr./g = 21,56% weniger als in Gruppe II<sub>R</sub>, oder  
 1205 Tr./g = 44,6% weniger als in Gruppe I<sub>R</sub>, oder  
 55,94% gegenüber Gruppe I<sub>R</sub>.

Sämtliche Mäuse dieser Gruppe erlagen am 80. Tag p.i. einer Asphyxie  
 ("Wochenende-Zwischenfall").

Tabelle 7

Gruppe IV<sub>R</sub>

| <u>Maus Nr.</u> | <u>Gewicht vor d.<br/>Sektion (g)</u> | <u>Tötung Tage<br/>nach Infekt.</u> | <u>Trichinengehalt/g<br/>Schenkelmuskulatur</u> |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1               | 40                                    | 112                                 | 263                                             |
| 2               | 25                                    | 112                                 | 413                                             |
| 3               | 30                                    | 112                                 | 456                                             |
| 4               | 28                                    | 112                                 | 520                                             |
| 5               | 32                                    | 112                                 | 550                                             |
| 6               | 30                                    | 112                                 | 570                                             |
| 7               | 35                                    | 112                                 | 816                                             |
| 8               | 35                                    | 112                                 | 843                                             |
| 9               | 33                                    | 112                                 | 956                                             |
| 10              | 30                                    | 112                                 | 1010                                            |
| 11              | 23                                    | 112                                 | 1070                                            |
| 12              | 35                                    | 112                                 | 1216                                            |
| 13              | 30                                    | 112                                 | 1423                                            |
| 14              | 26                                    | 112                                 | 1490                                            |
| 15              | 40                                    | 112                                 | 1583                                            |
| 16              | 23                                    | 112                                 | 1860                                            |
| 17              | 32                                    | 112                                 | 2150                                            |

$$m = 1011$$

$$s = \pm 543 = \pm 53,7\%$$

Das sind 517 Tr./g = 33,83 % weniger als in Gruppe III<sub>R</sub>, oder  
 1722 Tr./g = 63 % weniger als in Gruppe I<sub>R</sub>, oder  
 37 % gegenüber Gruppe I<sub>R</sub>.

Es mußte auf eine Gruppe IV<sub>S</sub> verzichtet werden, da nur 10 Mäuse dieses "Stammes" nach 16 Wochen noch am Leben waren. 15 Mäuse erlitten interkurrent.

Tabelle 8

Gruppe V<sub>S</sub>

| Maus Nr. | Gewicht vor d.<br>Sektion (g) | Tötung Tage<br>nach Infektion | Trichinengehalt/g<br>Schenkelmuskulatur |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
| 1        | 35                            | 140                           | 977                                     |
| 2        | 26                            | 140                           | 1026                                    |
| 3        | 38                            | 140                           | 1070                                    |
| 4        | 38                            | 140                           | 1220                                    |
| 5        | 40                            | 140                           | 1390                                    |
| 6        | 25                            | 140                           | 1570                                    |
| 7        | 28                            | 140                           | 1600                                    |
| 8        | 42                            | 140                           | 2530                                    |
| 9        | 30                            | 140                           | 3040                                    |
| 10       | 34                            | 140                           | 3593                                    |

$$m = 1801$$

$$S = \pm 924 = \pm 51,3 \%$$

Das sind 114 Tr./g = 5,95 % weniger als in Gruppe III<sub>S</sub>, oder  
 865 Tr./g = 32,45 % weniger als in Gruppe I<sub>S</sub>, oder  
 67,55 % gegenüber I<sub>S</sub>.

Tabelle 9

Gruppe V<sub>R</sub>

| Maus Nr. | Gewicht vor d.<br>Sektion (g) | Tötung Tage<br>nach Infektion | Trichinengehalt/g<br>Schenkelmuskulatur |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
| 1        | 32                            | 140                           | 120                                     |
| 2        | 48                            | 140                           | 166                                     |
| 3        | 35                            | 140                           | 423                                     |
| 4        | 30                            | 140                           | 433                                     |
| 5        | 36                            | 140                           | 566                                     |
| 6        | 30                            | 140                           | 670                                     |
| 7        | 56                            | 140                           | 700                                     |
| 8        | 35                            | 140                           | 756                                     |
| 9        | 35                            | 140                           | 920                                     |
| 10       | 30                            | 140                           | 1686                                    |
| 11       | 30                            | 140                           | 2133                                    |

$$m = 770$$

$$S = \pm 624 = \pm 81,04 \%$$

Das sind 241 Tr./g = 23,83 % weniger als in Gruppe IV<sub>R</sub>, oder  
 1963 Tr./g = 75,12 % weniger als in Gruppe I<sub>R</sub>, oder  
 24,88 % gegenüber Gruppe I<sub>R</sub>.

Später sind noch weitere 5 Mäuse des Stammes "R" gestorben. Bei keiner konnte der starke Trichinenbefall für den Tod verantwortlich gemacht werden. Vielmehr erlagen 2 einer Leberdegeneration, 1 einem Meteorismus und 2 Pneumonien.

#### d) Auswertung und Besprechung der Ergebnisse :

Anstatt der geplanten Versuchsanordnung mit mindestens 120 infizierten Mäusen, die in Gruppen zu je 20 in Abständen von je 4 Wochen auf die Stärke des Trichinenbefalles untersucht werden sollten, gab es 2 zahlenmäßig ungleiche Gruppen mit 41 Tieren des Stammes "S" und 74 des Stammes "R", die ausgewertet und deren Ergebnisse gegenübergestellt werden mußten. Der Unterschied in der Befallsstärke zwischen beiden Gruppen war bei der Zählung der 1. Reihe aufgefallen. Da beide Mäusestämme nicht am gleichen Tag infiziert worden waren, wurden sie streng voneinander getrennt gehalten.

Zunächst fiel auf, daß die Sterbequote der Mäuse des Stammes "S" schon gleich zu Anfang ziemlich hoch war. Von insgesamt 56 infizierten Tieren starben spontan in den ersten 6 Wochen nicht weniger als 12 (= 21,4 %), obwohl sie unter gleichen Bedingungen untergebracht und gehalten wurden, wie die des anderen Stammes. Auch die Infektionsdosis war selbstverständlich gleich.

Für die zwei Versuchsreihen ergab sich danach der Entschluß, beide Gruppen getrennt auszuwerten, auch bei einer kleinen Tierzahl jeder Gruppe. Dadurch wurde verständlicherweise die statistische Auswertung etwas erschwert, und die Streubreite stieg nicht unerheblich. Trotzdem schien der Versuch gerechtfertigt, da er im Endeffekt sehr aufschlußreich und im gesamten Ergebnis die Unterschiede zwischen beiden "Tierstämmen" deutlich hervorhob.

2 - 3 Tage nachdem die Mäuse im Institut eintrafen, wurden sie infiziert. Bei einer Nachfrage bei den Tierzüchtern über die Ernährung der Tiere, stellte sich heraus, daß die Mäuse von Stamm "R" eine sehr gute, abwechslungsreiche Kost mit wöchentlich 2-maligen Vitaminzusatz (A, B, E, C) im Trinkwasser, sowie eine einmalige Salatgabe in jeder Woche erhielten. Bei den Mäusen des Stammes "S" dagegen fehlten die Vitamin- und Salatgaben.

Nach der Infektion erhielten die Mäuse beider "Stämme" in gleicher Weise täglich einen ADEC-Vitaminzusatz im Trinkwasser sowie des öfteren Salatgaben.

Stellt man alle Gruppenergebnisse in einer Tabelle zusammen, wie dies in Tabelle 10 geschehen ist, so sieht man, daß beide Gruppen, am Ende des Versuches gegenüber den ersten Gruppen, die schon nach 4 Wochen p.i. getötet wurden, eine deutliche Abnahme des Trichinenbefalles aufweisen.

Tabelle 10

| Gruppe |   | Durchschnitt Tr./g<br>Schenkelmuskulatur | Trichinen-Abnahme |       |         |       |
|--------|---|------------------------------------------|-------------------|-------|---------|-------|
|        |   |                                          | relativ           |       | absolut |       |
|        |   |                                          | Zahl              | %     | Zahl    | %     |
| I      | S | 2666                                     |                   |       |         | 100   |
|        | R | 2733                                     |                   |       |         | 100   |
| II     | S | 2891                                     | +225              | +8,44 | +225    | 108,4 |
|        | R | 1948                                     | 785               | 28,72 | 785     | 71,28 |
| III    | S | 1915                                     | 976               | 34,07 | 751     | 71,83 |
|        | R | 1528                                     | 420               | 21,56 | 1205    | 55,94 |
| IV     | S | -                                        | -                 | -     | -       | -     |
|        | R | 1011                                     | 517               | 33,83 | 1722    | 37    |
| V      | S | 1801                                     | 114               | 5,95  | 865     | 67,55 |
|        | R | 770                                      | 241               | 23,83 | 1963    | 24,88 |

Vergleicht man die Gruppenergebnisse beider "Stämme" so stellt man fest, daß Gruppe II<sub>R</sub> bereits 8 Wochen p.i. seine ursprüngliche Zahl von Trichinellen um 23,72 % reduziert hat, während die Mäuse des "Stammes S" erst nach 12 Wochen eine ähnliche Abnahme (34,07 %) zeigten. 8 Wochen nach der Trichineninvasion findet man bei den Tieren der Gruppe "S" eher eine Zunahme als eine Abnahme der Zahl der Trichinen pro g Schenkelmuskulatur.

Die Quote der Abnahme des Trichinenbefalles ist beim "Stamm R" zu jedem Zeitpunkt der Auszählung gegenüber dem von "Stamm S" wesentlich größer. Wie aus den graphischen Darstellungen der Abb. 1 und 2 zu ersehen ist, sind 20 Wochen p.i. beim "Stamme R" nur noch 24,88 % Parasiten vorhanden, während den Wirtstieren des "Stammes S" nur eine Reduktion bis auf 67,55 % gelang (s. Abb. 3).

# ABNAHME DER TRICHINEN BEI MÄUSEN DES STAMMES „S“

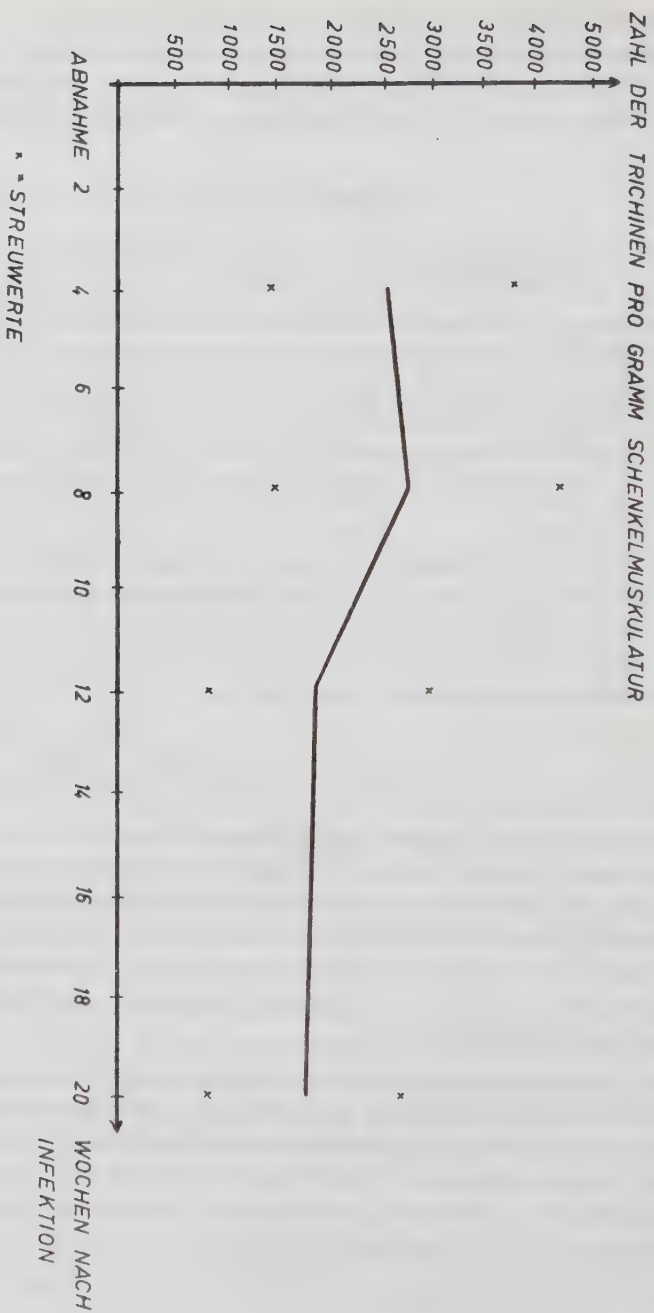
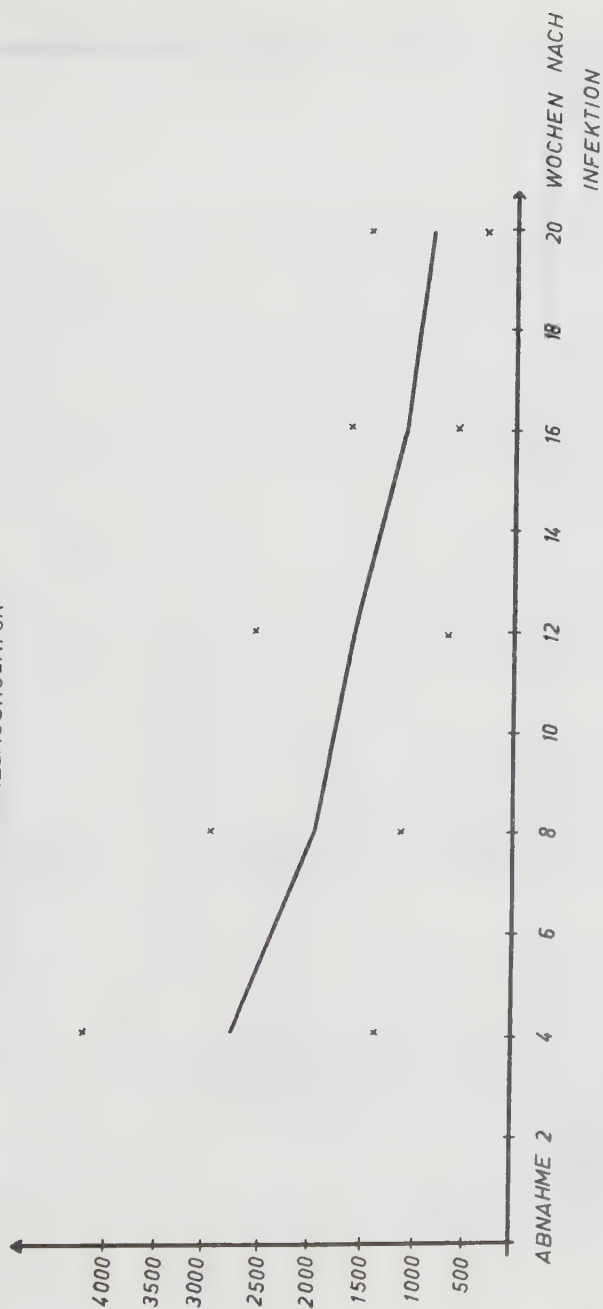


Abb. 1

# ABNAHME DER TRICHINEN BEI MÄUSEN DES STAMMES „R“

ZAHL DER TRICHINEN PRO GRAMM SCHENKELMUSKULATUR



x = STREUBREITE

Abb. 2

%-TUALE ABNAHME DER TRICHINEN VOM STAMM „R“ UND „S“ IM VERGLEICH  
ZU BEHANDELTEN MÄUSEN

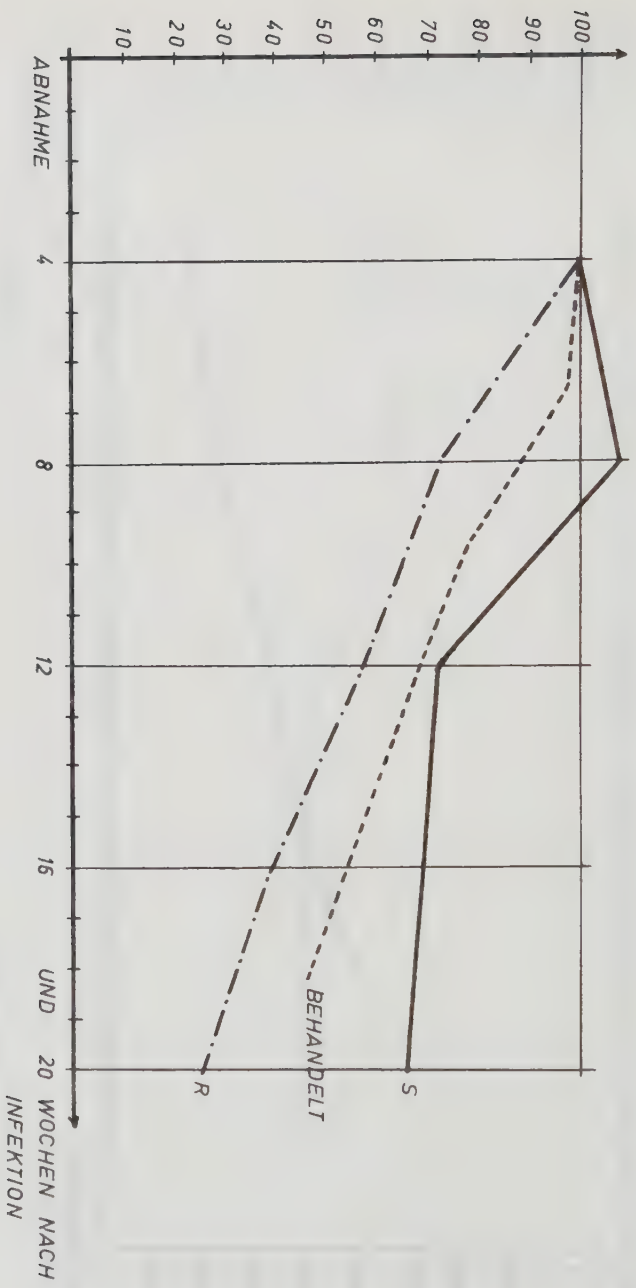


Abb. 3

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann geschlossen werden, daß nach einer einmaligen Infektion mit *Trichinella spiralis* die Mäuse im Stande sind, die eingekapselten Muskelparasiten an Zahl zu verringern, d.h. einen Teil der Parasiten abzutöten und zu vernichten.

Die Ursache in der unterschiedlichen Abnahme der Muskeltrichinen bei den Mäusen "S" und "R" ist wahrscheinlich auf eine Resistenzverminderung der Tiere des Stammes "S" zurückzuführen. Diese Vermutung wird noch dadurch erhärtet, daß 4 mal so viel Tiere von "S" an interkurrenten Erkrankungen gegenüber denen des Stammes "R" starben. Ein wohl mitentscheidender Faktor für die mangelhafte Resistenz ist wahrscheinlich die vitaminarme Ernährung in den ersten Lebenswochen. Allerdings setzt sich die Resistenz aus vielen Faktoren zusammen. Welcher hier der maßgebliche unter ihnen war, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Prüfungen in dieser Richtung könnten u. U. interessante Aufschlüsse bringen.

Maßgebend für den Trichinenbefall wie auch für die Trichinenvernichtung (im Muskel) ist sicherlich auch die Konstitution und die Reaktionsfähigkeit der Tiere im Augenblick der Infektion, also die Condition. Damit wäre gegebenenfalls der Unterschied im Muskelbefall der einzelnen Tiere innerhalb der Versuchsgruppen zu erklären, die unter gleichen äußeren Bedingungen gehalten und versorgt wurden.

Der Mechanismus der "Antiparasitären"-Wirkung gegen die Muskeltrichinen ist noch nicht bekannt. Da aber Immunreaktionen nicht nur lokalen Charakter haben, wie andere Experimente mit zwei und mehr Infektionen zeigten, kann angenommen werden, daß auch in einer gewissen Zeit nach der Erstinfektion angesiedelte Parasiten von diesem Mechanismus vernichtet werden.

Die antiparasitäre Wirkung im Muskel liegt somit wahrscheinlich auch bei den Ergebnissen von Geldbach (1961) vor. Da bekannt ist, daß bei seinen Versuchen verwendete Phosphorsäureester bereits 5 Std. nach Verabreichung aus dem Wirtsorganismus wieder ausgeschieden ist, muß angenommen werden, daß die Verringerung der Trichinen nach seinen Behandlungen nicht mehr auf das Medikament zurückzuführen ist. Tatsächlich verläuft die prozentuale Abnahme von seinen Versuchsreihen wie aus Abb. 3 zu ersehen ist ähnlich wie bei den hier erhaltenen Ergebnissen, d.h. die Kurve der Trichinenverringering ist derjenigen der normalen Absterberate parallel.

Ob die Eliminierung der Muskelparasiten bestimmten Schwankungen be-

züglich der Schnelligkeit der Resorption unterliegt oder ob zu einem späteren Zeitpunkt ein Stop in der Verringerung eintritt, läßt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten.

Die Frage also, ob es zu einer Art *modus vivendi* zwischen Wirt und Parasiten kommt, muß vorläufig offen bleiben.

e) Zusammenfassung :

1. Die Zahl der Muskeltrichinen wird vom Wirtskörper bei Mäusen im Laufe von 5 Monaten erheblich verringert.
2. Der biologische Mechanismus der Parasitenvernichtung ist noch unbekannt. Es wird vermutet, daß er immunologischer Natur ist.
3. Das Ausmaß der Parasitenverminderung war bei zwei Gruppen von Mäusen unterschiedlicher Herkunft sehr verschieden groß. Bei der Gruppe "S" betrug es 32,45 %, bei Gruppe "R" 75,12 %.
4. Als Ursache des ungleichmäßigen Verhaltens konnten lediglich Ernährungsfaktoren, insbesondere Versorgung mit Vitaminen, gefunden werden. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß auch andere Gründe wie z.B. die Konstitution der Tiere mitgespielt haben.
5. Wenn auch viele Fragen im Zusammenhang mit der Vernichtung eines Teils der Muskeltrichinen offen bleiben, so erscheint es doch wichtig zu wissen, daß im Laufe der Zeit mit einer erheblichen Verringerung der Zahl der Muskeltrichinen zu rechnen ist.

## LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AGOSIN, M.      Studies on the cytochrome systeme of *Tr. sp.*  
Bolet. Chileno de Parasitolog. XI, 3, 46 (1956)
- 2) AGOSIN, M.      Anaerobic glycolysis in homogenates of *Trichinella*  
ARAVENA, L. C. *spiralis* larvae.  
Exp. Parasit. 8, 10-30 (1959)
- 3) BEDSON, P. B.    Trichinosis, clinical manifestations and diagnosis.  
Lancet 241, 67-69 (1941)
- 4) BEREZANTSEV, Y. A. The calcification of the larvae *Trichinella*.  
Acta Veter. Academ. Scientiar. Hungaricae 11, Nr. 3,  
357-365 (1961)
- 5) BUGGE, G.        Über Muskel- und Herztrichinen.  
Tierärztl. Rdsch., 175-179 (1941)
- 6) BUGGE, G.        Entwickeln sich die Trichinen in den Muskelfasern  
oder in den Kapillaren ?  
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 359-362 (1943)
- 7) BUNDESEN, H. N. Control of trichinosis as a public health measure.  
J. A. M. A. 155, 16, 1392-1393 (1954)
- 8) BUSILA, V. T.    On pathogenesis of Trichinellose in man. Trichinel-  
losis-Proceeding 1. st Internat. Conf. on Trichinel-  
losis S. 205-213 (1962)
- 9) COCKER, C. M.    Some effects of cortisone in mice with aquired im-  
munity to *Trichinella spiralis*.  
J. infect. Dis. 98, 39 (1956)
- 10) COCKER, C. M.   Cellular factor in aquired immunity to *Tr. sp.* as  
indicated by cortisone treatment of mice.  
J. infect. Dis. 98, 187 (1956)
- 11) COCKER, C. M.   Effects of cortisone on cellular inflammation in the  
muskulature of mice given one infection with *Tr. sp.*  
J. Parasit. 42, 478-484 (1956)
- 12) COMPBELL, C. H. The antigenic role of the excretions and secretions  
of *Tr. sp.* in the production of immunity in mice.  
J. Parasit. 41, 483 (1955)
- 13) COVEY, J. A.    Trichinosis as a cause of major arterial thrombosis.  
Mc MAHON, J. J. J. A. M. A. 1212-1213 (1949)  
MYERS, H. L.
- 14) CULBERTSON, J. T. Natural transmission of immunity against *Tr. sp.*  
from mother rats to their offspring.  
J. of Parasit. 29, 114 (1943)

- 15) CULBERTSON, J. T. A study upon passiv immunity in experimental  
KAPLAN Trichinosis,  
Zbl. f. Bakt. u. Par. Ref. 134 (1939)
- 16) ERNST, M. Immunität gegen Trichinen.  
Inaug. Dissert. Med. Frankfurt/M. (1957)
- 17) FLURY, F. Beiträge zur Chemie und Toxikologie der Trichinen.  
Arch. f. experiment. Patholog. u. Pharmakolog. 73 (1913)
- 18) FORTIER, J. J. Behandlung der Trichinose mit ACTH u. Cortison.  
Schweiz. med. Wschr. 85, 450 (1955)
- 19) GAASE, A. Der Trichinellen-Antikörpernachweis im Liquor-cerebro-  
spinalis und der Nachweis von Trichinellen-toxine in der  
Hirnsubstanz durch KBR.  
Münch. med. Wschr. 612 (1943)
- 20) GELDBACH, H. F. Über den Zeitpunkt der Schädigung der Trichinen  
durch den Phosphorsäureester Neguvon bei experimen-  
tell infizierten Mäusen.  
Inaug. Diss. Vet. Med. (Frankfurt/M) Gießen (1961)
- 21) GOLDBERG, E. Studies on the intermediary metabolism of Tr. sp.  
Exp. Parasit. 6, Nr. 4, 367-382 (1957)
- 22) GOULD, E. S. Subclinical Trichinosis. A clinical and pathologic study.  
Bull. N. Y. Acad. Med. series 21, 444 (1945)
- 23) GOULD, E. S. Control of trichinosis by gamma irradiation of pork.  
COMBERG, H. J. J. A. M. A. 154, 8, 653-658 (1954)
- BETHEL, F. H.
- 24) GRUMBACH, A. Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger.  
KIKUTH, W. Bd. II, 1550-1554 (1958) G. Thieme Verlag, Stuttgart
- 25) HATIGANU, I. Symptomenkomplex der chron. Hyperglykämie bei der  
FODOR, O. Trichinose.  
Wien. klin. Wschr. 807-899 (1942)
- 26) HELWIG, R. J. Control of Trichinosis by sanitary garbage disposal.  
J. A. M. A. 155, 16, 1388-1389 (1954)
- 27) HEMMERT-HALSWICK, A. Trichinen und Trichinose.  
BUGGE, G. Ergeb. d. allg. Path. u. patho. Anat. 28, 313-392 (1934)
- 28) HERRICK, W. W.  
JANEWAY, T. C. Arch. Int. Med. Bd. 3, 263 (1907)
- 29) HOLLER, G. Über Trichinose II : Die Veränderungen des Blutbildes  
KISSLING, O. bei Trichinose.  
Med. Klin. 1056-1059 (1941)
- 30) HOUSTON, J. C. Trichiniasis with cerebral symptoms.  
ROSS, L. Lancet, 241, 397-398 (1941)

- 31) JACKSON, G.J. Fluorescent antibody studies of Tr.sp. infection.  
J.Infect.Dis. 105, 97 (1959)
- 32) KAGAN, J. G. Trichinosis in den Vereinigten Staaten.  
Publ.Hlth.Rep. 159-169 (1959)
- 33) KERSHAN, W.E. The distribution of the larvae of Tr.sp. in the muscles,  
HILL, C.A. St. viscera and central nervous system in cases of Trichi-  
SEMPLE, A.B. nosis at Liverpool, 1953 and the relation of the illness  
MEREDITH, to the intensity of infection.  
D.J. B. Ann.Trop. Med. Parasit. 50, 355-361 (1956)
- 34) KOSMACEWSKI, W. W. Der Verlauf der Trichinose.  
BONDAREWA, N.W. Med. Parazit (Mosk.) 27, 4, S. 492 (1958)
- 35) KOZAR, Z. The real role of Tr.sp. in the health of man.  
Wiadomosci Parazytolog., special number VIII, Nr. 1,  
11-16 (1961)
- 36) KOZAR, Z. Incidence of Tr.sp. in the World and actual problems  
connected with Trichinellosis.  
"Trichinellosis"-proceed. I. st Internat. Confer. on  
Trichinellosis (Warschau) 15-67 (1962)
- 37) KOZAR, Z. Untersuchungen über die Trichinellose mittels des  
KOLLOTO, B. Intradermaltestes I und II.  
WARDA, J. Zbl. Bakt. I Orig. 172, 164 (1958)
- 38) KUSHLAN, S. D. Trichinosis with liver dysfunction, hypoalbuminemia  
and typhoid agglutinins.  
J.A.M.A. 152, 3, 221-224 (1953)
- 39) LARSH, J.E. Studies in old mice to test the hypothesis of local and  
general immunity to Tr.sp.  
J. of infect. Dis. 93, 282 (1953)
- 40) LARSH Jr. E. The association in young mice of intestinal inflam-  
RACE, G.J. mation and the loss of adult worms following an ini-  
JEFFRIES, W. B. tial infection with Tr.sp.  
J. of infect. Dis. 99, 63 (1956)
- 41) LAMINA, J. Die Verbreitung der Tr.sp. bei Mensch und Tier in  
der Welt.  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 9, 268-273 (1961)
- 42) LAMINA, J. Trichinen - Trichinose.  
Monographie, noch nicht veröffentlicht
- 43) LEHMENSICK, R. Beiträge zur Epidemiologie der Trichinose.  
SENADISAYA, P. Z. Parasitenkde. 12, 340-361 (1942)
- 44) LEUCKART, R. Untersuchungen über Tr.sp.  
Leipzig u. Heidelberg (1866)

- 45) LINNEWEH, F. Zur Allergie bei Trichinose.  
Dtsch.med.Wschr. (1943)
- 46) LINNEH, W. Erfahrung bei Trichinose.  
Zbl.inn.Med. 64, 433-445 und 449-455 (1944)
- 47) MAGATH, Th.B. The effect of irradiation of Tr.sp. on immunity and  
THOMPSON jr., its public health implication.  
J.H. Amer.J.trop.Med.and Hyg. 4, 941-946 (1955)
- 48) MÄHRLEIN, W. Zur Kenntnis der durch Trichinose bedingten Reak-  
tionen des Sternalmarktes.  
Z.inn.Med. 11, 1003-1004 (1956)
- 49) MARKELL, E.K. Effect of cortisone treatment on immunity to subse-  
quent reinfection with Tr.sp. in the rat.  
Amer.J.Trop.Med.and Hyg. 6, 553-561 (1957)
- 50) MATOFF, K. Experimentelle perianale Infektion mit Tr.sp.  
Tierärztl.Rdsch. 349-359 u. 357-361 (1941)
- 51) MATOFF, K. Zur Frage der Muskeltrichinose beim Geflügel.  
Z.Int.Krkh.Haustiere 55, 217-243 (1939)
- 52) MATOFF, K. Über die Möglichkeit der Entwicklung von Tr.sp. bei  
Kaltblütern.  
Z.Parasitenkde. 13, 156-176 (1944)
- 53) MATOFF, K. Weitere Untersuchungen über Muskeltrichinose, er-  
zeugt durch Aufnahme von Darmtrichinen.  
Z.Parasitenkde. 5, 470-476 (1961)
- 54) MATOFF, K. Infektion of swine, dogs and cats with muscel Trichi-  
nosis by ingestion of intestinal Trichinellae.  
Trich.proceeding 1.st Inter.Congr.on Trichinosis,  
152-157 (1962)
- 55) Mc COY, O.R. Immunity of rats to reinfection with Tr.sp.  
Amerc.J.of Hyg. 14, 484 (1931)
- 56) Mc COY, O.R. Rapid loss of Tr.Larvae fed to immune rats and its  
bearing on the mechanism of immunity.  
Americ.J.of Hyg. 32, 105 (1940)
- 57) MELTZER, L.E. Trichinosis involving the CNS treatment with cortico-  
BOCKMAN, A.A. tropin (ACTH) and cortisone.  
J.Amer. Med. Ass. 164, 14, 1566-1568 (1957)
- 58) MERKUSER, A.V. Der Kreislauf der Trichinellose-Invasion in der Natur  
und ihrer natürlichen Erregerherde.  
Med.paraz.i.paraz.bolezni 2, 125-130 (1955)
- 59) MÜHLBAUER, H. Antistinerfolg und aplastische Anämie während einer  
Trichinenepidemie.  
Münch.med.Wschr. 94, 1005-1007 (1952)

- 60) MUMME, C. Zur Klinik der Trichinose.  
SUNDERMANN, Münch. Med. Wschr. (1942)  
A.
- 61) NELSON, G. S. Trichinosis in Kenya.  
FORRESTER, Wiadomosci Parazytolg. (special number) VIII  
A. T. T. Nr. 1, (1962)
- 62) NORMAN, L. The flocculation test with a purified antigen in the  
DONALDSON, diagnosis of Trichinosis in humans.  
A. W., J. infect. Dis. 98, 172 (1956)  
SADUN, E. H.
- 63) OLIVER-GONZALEZ, J. The in vitro action of immune serum on  
the Larvae and adults of Tr. sp.  
J. infect. Dis. 67, 292-300 (1940)
- 64) PETRASCH Die Trichinose-Epidemie in Meschede in Westphalen  
GAASE im Herbst 1950.  
Ärztl. Wschr. 7, 296 (1952)
- 65) PIECKARSKI, G. Lehrbuch der Parasitologie.  
362-375 (1954)
- 66) RAPPAPORT, J. Studies in trichinosis immunity to re-infection in  
WELLS, H. S. mice following a single light infection.  
J. of infect. Dis. 88, 248 (1951)
- 67) REINHARDT, Landmarks of parasitology II : Demonstration of the  
E. G. life cycle and pathogenity of the spiral thread worm.  
Exp. Parasit. 7, Nr. 1, 108-123 (1958)
- 68) RICHEL, I. Histologische Studien zu den Problemen der Zellkon-  
stanz : Untersuchungen zur mikroskopischen Anato-  
mie im Lebenszyklus von Tr. sp.  
Zbl. Bakter. I. Orig. 163, 46-69 (1955)
- 69) ROTH, H. Experimental studies on the course of Tr. infection  
in the guinea pig and immunity of guinea pig to re-  
infection with Tr. sp.  
Amer. J. of Hyg. 30, 35 (1939)
- 70) ROTH, H. Trichinosis in arctic animals.  
Nature (Lond.) 163, 805-806 (1949)
- 71) SADUN, E. H. The use of an acid soluble protein fraction in the  
NORMAN, L. flocculation test for the diagnosis of Trichinosis.  
J. Parasit. 41, 476 (1955)
- 72) SADUN, E. H. The productions of antibodies in rabbits infected  
NORMAN, L. with irradiated Tr. sp. larvae.  
BROOKE, M. M. Amer. J. Trop. Med. and Hyg. 6, 271-279 (1957)

- 73) SCHMIDT, W. Zusammenfassendes über Trichinose.  
Ther.Gegenw. 9, 344-345 (1953)
- 74) SCHÖPE, M. Encephalitis bei Trichinose mit Nachweis einer Trichinelle im Gehirn.  
Arch.Psychiatr. 181, 603-610 (1949)
- 75) SCHOOP, G. Derzeitiger Stand der Trichinellenfrage.  
Z.Fleisch u. Milchhyg. 51, 315-318 (1941)
- 76) SCHOOP, G. Gibt es latente Trichinenbefall unter der deutschen Bevölkerung?  
Mh.f.Tierheilkde. 7, 12, 269-275 (1955)
- 77) SCHOOP, G. Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Trichinose.  
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 7, 78 (1958)
- 78) SCHOOP, G. Der Fuchs als Verbreiter der Trichinosis.  
SCHADE, M. Dtsch. Tierärztl. Wschr, Nr. 35, 553-561 (1939)
- 79) SCHOOP, G. Über die vermizide Wirkung von Neguvon auf Tr.sp.  
LAMINA, J. in exp. infiz. Mäusen.  
Mh. Tierheilkde. 11, 167-171 (1959)
- 80) SCHOOP, G. Die Parasiten des Auges : exp. Untersuchungen über die Trichinose des Auges.  
LIEB, W. A. KL. Mblt. f. Augenheilkde. 139, 4, 433-464 (1961)
- 81) SCHOOP, G. Die Rolle des Fuchses in der Epidemiologie der Trichinosis.  
LAMINA, J. Dtsch. med. Wschr. 87, 7, 335-339 (1962)
- 82) SCHWONZEN, Th. Über Serumeiweißveränderungen bei Trichinose (unter Berücksichtigung der Elektrophorese).  
Klin. Wschr. 35/36, 612-615 (1951)
- 83) SILWER, J. Trichinose.  
Nordisk. med. 52, 1278 (1954)
- 84) SLADKI, E. On the necessity to take into consideration the latent chronic Trichinellosis in the Diagnosis of chronic arthro-muscular diseases.  
Parazytolog. (special number) VIII, Nr. 1, 563-567 (1962)
- 85) STÄUBLI, C. Trichinosis.  
Wiesbaden : Bergmann, (1909)
- 86) STONER, R. D. Incorporation of C<sup>14</sup> labeled amino acids by Tr.sp. larvae.  
Exp. Parasit. 4, 5, 435-444 (1955)

- 87) SUESSENGUTH, H. Evaluation of the Suessenguth-Kline test for Trichinosis.  
BAUER, A. H. chinosis.  
GREENLEE, A. M. Publ. Health Rep. 72, 10, 939-942 (1957)
- 88) TAYLOR, D. R. Scalenus anticus syndrom caused by Trichinosis.  
MOOR, A. M. J. A. M. A. 147, 11, 1044-1046 (1954)  
SCHWARZ II, H.
- 89) THORSHANG, K. Researches into the prevalence of Trichinosis in animals in arctic and antarctic water.  
ROSTED, A. Fr. Nordisk. Vet. Med. 8, 115-129 (1956)
- 90) VARGES, W. Abtöten von Tr. durch Kälteeinwirkung.  
Mh. Vet. med. 152 (1955)
- 91) VOGEL, H. A microfloculation test for Trichinosis.  
WIDELock, D. J. infect. Dis. 100, 40 (1957)  
FUERST, H. F.
- 92) WEINER, L. M. A study of antigenic relationships between Tr. sp. and Salmonella typhi.  
PRICE, S. J. Immunol. 77, 111 (1956)
- 93) WENDROTH, H. Zur Entstehung latenter Trichinosefälle.  
Zbl. Bakter. I. Orig. 152, 590 (1948)
- 94) WIGAND, R. Die Trichinenkrankheit.  
Med. Welt, 309-313 (1944)
- 95) WIGAND, R. Über die Trichinosebekämpfung in den USA.  
Med. Klin. 50, 257 (1955)
- 96) WRIGHT, W. H. Control of trichinosis by refrigeration of pork.  
J. A. M. A. 155, 16, 1394-1397 (1954)
- 97) ZAIMANN, H. Studies on the nature of immunity to Tr. sp. in parabiotic rats.  
RUBEL, J.  
WILSON, J. D. 1) intestinal phase  
STONE, J. M. 2) muscular phase  
3) the immune response in separated parabiotic rats.  
Amer. J. of Hyg. 1953/57, 297, 306, 311
- 98) dieselben Amer. J. of Hyg. 1954/59, 39 und 52
- 99) ZIMMERMANN, W. J. Studies on fecal transmission of Tr. sp.  
HUBBARD, E. D. J. Parasit. 45, 441-445 (1959)
- 100) ZIMMERMANN, W. J. Studies on Trichiniasis in Iowa wildlife.  
HUBBARD, E. D. J. Parasit. 45, 87 (1959)  
BIESTER, H. E.

## LEBENS LAUF

Am 30. August 1931 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Abraham Weinberger und seiner Ehefrau Lea geborene Kirschenbaum in Frankfurt am Main geboren. 1933, nach der Machtübernahme der Nationalsozialisten, wanderten meine Eltern, als Rassisch-Verfolgte, nach Israel (damals noch "Palästina") aus.

In Tel-Aviv besuchte ich die Volksschule und anschließend das städtische Gymnasium, wo ich 1949 die Reifeprüfung abgelegt habe.

Nach 2 Jahren Militärdienst begann ich das Studium der Medizin an der Universität Genf. Es folgten das Studium an den Universitäten Innsbruck, Jerusalem (Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung Anfang 1956) und seit Wintersemester 1957/58 an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main.

Ich beschloß mein Studium mit dem Ärztlichen Staatsexamen, welches Anfang 1960 abgelegt wurde.







